UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE

ANNÉE 1970 N° 45

Recherches Expérimentales sur les Syndromes Surreno-Génitaux à Tension Artérielle et Equilibre Electrolytique modifiés

Travail réalisé dans le Laboratoire de Pathologie Générale et Médecine Expérimentale

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement en Avril 1970

PAR

Dominique VASSAL

Interne des Hôpitaux de Région

MEMBRES DU JURY

MM. M. SENDRAIL, Président.
J. FABRE
P. MONTASTRUC } Assesseurs
L. GLEIZES
BESSOU, Suppléant.

IMPRIMERIE FORESTIE - 23, Rue de la République - MONTAUBAN

1970

Recherches Expérimentales
sur
les Syndromes Surreno-Génitaux
à
Tension Artérielle et Equilibre Electrolytique modifiés

Travail réalisé dans le Laboratoire de Pathologie Générale et Médecine Expérimentale

---

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Tableau du Personnel

DOYEN ..... MM. LAZORTHES.
1er ASSESSEUR ..... MONNIER
2e ASSESSEUR ..... BREUILLAUD.

DOYENS HONORAIRES
MM- GORSE, CALVET, BRUSTIER.

PROFESSEURS HONORAIRES
MM. VALLOIS, TAPIE, DELAS, RISER, BUGNARD, VINCENT, MOREL, BOUISSET, CALMETTES THOMAS-

SECTION MEDECINE

Professeurs

Clinique médicale et cardiologique	MM. MÉRIEL.
Clinique médicale Sud.	GADRAT.
Clinique chirurgicale ..	LAGROT.
Clinique chirurgicale et gynécologie	FABRE, P.
Clinique chirurgicale du cancer	GRIMOUD.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.	PASQUIÉ.
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	RIEUNAU.
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire	ENJALBERT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	BAZEX.
Clinique des maladies des voies urinaires ..	LHEZ.
Clinique des maladies infectieuses	ANDRIEU.
Clinique médicale infantile et puériculture ..	SOREL.
Clinique médicale de la 1re enfance	BARDIER.
Clinique de neuro-chirurgie	LAZORTHES.
Clinique neurologique et psychiatrique	GÉRAUD.
Clinique obstétricale ..	PONTONNIER.
Clinique odonto-stomatologique	CADENAT, H.
Clinique ophtalmologique	CALMETTES,
Clinique ORL et chirurgie maxillo-faciale ..	CALVET.
Pneumo-Phtisiologie	DELAUDE.
Clinique rhumatologique.	RUFFIÉ, R.
Accouchement et obstétricie sociale	JAHIER.
Anatomie	THOMAS.
Anatomie appliquée ...	POULHES.
Anatomie pathologique .	FABRE, J.
Bactériologie et Virologie	Mme ENJALBERT
Biophysique médicale A	AUVERGNAT.
Biophysique médicale B	BRU.
Chimie biologique	VALETGUIÉ.
Electro-Radiologie	MARQUÈS.
Embryologie générale ..	BROUSSY, J
Hématologie	RUFFIÉ, J
Histologie	BIMES.
Hydrologie thérapeutique et climatologie ..	DARNAUD.
Hygiène et médecine sociale	MONNIER.
Médecine légale et Médecine du travail ..	PLANQUES.
Parasitologie	BOUISSET.
Pathologie chirurgicale.	DAMBRIN.
Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL.
Pathologie médicale	RIBAUT.
Physiologie	LAPORTE, Y.
Physiologie appliquée et pharmacologie	BAISSET.
Sémiologie	LAPORTE, J.
Thérapeutique	DARDENNE.

Professeurs à titre personnel

Anatomie pathologique .	BOUISSOU
Biochimie médicale ...	DOUSTE-BLAZY.
Histologie et Embryologie	PLANEL.
Maladies infectieuses .	ARMENGAUD.
Oto-Rhino-Laryngologie.	BOULARD.
Pathologie médicale ..	MONTASTRUC.
Physiologie	CLAUX.

Professeurs sans Chaire

Anatomie	BASTIDE.
Anesthésiologie	LARENG.
Biochimie médicale	VALDIGUIÉ, P.
Chirurgie générale ..	GÉDÉON.
Chirurgie générale	SARRAZIN.
Electroradiologie	PONS.
Hématologie	DUCOS.
Histologie et embryologie	GUILHEM, A.
Ophtalmologie	DÉODATI.
Physiologie	BESSOU.
Physique médicale ...	COMMANAY
Pneumo-phtisiologie ...	MIGUÈRES.

Maîtres de Conférences agrégés

Anatomie pathologique.	FABRE, J.
Bactériologie, Parasitologie, Virologie	Mme LARENG.
Carcinologie	ESTRADE.
Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire	ESCHAPASSE.
Electro-Radiologie	ROULLEAU.
Médecine générale et Thérapeutique	BÈS.
	BOLLINELLI.
	SUC.
Pathologie expérimentale	GLEIZES.
Pédiatrie	DALOUS.
	RÉGNIER.

Maîtres de Conférences Agrégés

Médecine Générale	CALAZEL.
	RASCOL.
	LE TALLEC.
	RIBET.
Chirurgie générale	FICAT.
	GAUBERT.
Dermatologie et Syphiligraphie	DUPRÉ.
Hydrologie	DENARD.
Médecine légale	GRÈZES-RUEFF
Neurochirurgie	ESPAGNO, J.
Neurologie et Psychiatrie	GAYRAL.
Obstétrique	ESPAGNO, G.
Ophtalmologie	BEC.

Agrégés libres

Chirurgie générale ...	SOUQUET.
Pathologie chirurgicale.	DIEULAFÉ.

SECTION PHARMACIE

Professeurs

Botanique et cryptogamie	Mme DULUCQ-MATHOU
Chimie analytique	MM. PITET.
Chimie analytique, toxicologie et hygiène industrielle	MM. BOURBON
Chimie pharmaceutique.	BLANC.
Microbiologie	BREUILLAUD.
Pharmacie chimique et pharmacodynamie ...	CAUJOLLE.
Pharmacie galénique et Matière médicale	STANISLAS.
Physiologie, Zoologie et Parasitologie pharmac.	ROUX.

Professeurs à titre personnel

Pharmacie	COUTURIER.
Sciences naturelles	Mme CAUJOLLE

Professeurs sans Chaire

Toxicologie	BROUSSY, G.

Maîtres de Conférences agrégés

Botanique	Mme LASCOMBES.
Chimie organique	BERTRAND.
Zoologie	GAYREL.

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire principal .. ROCHE.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération en date du 12 Mai 1891)

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE

ANNÉE 1970 N° 45

Recherches Expérimentales sur les Syndromes Surreno-Génitaux à Tension Artérielle et Equilibre Electrolytique modifiés

Travail réalisé dans le Laboratoire de Pathologie Générale et Médecine Expérimentale

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement en Avril 1970

PAR

Dominique VASSAL

Interne des Hôpitaux de Région

MEMBRES DU JURY

MM. M. SENDRAIL, Président.
J. FABRE
P. MONTASTRUC } Assesseurs
L. GLEIZES
BESSOU, Suppléant.

IMPRIMERIE FORESTIE - 23, Rue de la République - MONTAUBAN

1970

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Je dédie cette Thèse :

A MON PERE ET MA MERE

A MA FEMME

A MA GRAND'MERE

A MES FRERES ET A LEUR FAMILLE

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS LES MIENS ET A MES AMIS

A notre Maître et Président de Thèse :

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. SENDRAIL

Professeur
de Pathologie Générale et de Médecine Expérimentale
Membre Correspondant de l'Académie Nationale de Médecine
Secrétaire Perpétuel de l'Académie des Jeux Floraux
Officier de la Légion d'Honneur

Vous avez été le compagnon puis l'inspirateur de cinquante ans de tradition médicale : depuis l'ombre du dôme de la Grave vers 1925, en passant par la « drogue » dont on parlait déjà à Toulouse en 1933 dans la thèse paternelle... jusqu'à ce jour où je suis fier de vous voir présider ce jury.

Puisse cette tradition que j'aime et que je respecte, marquer ma vie de médecin !

A notre Jury de Thèse :

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. FABRE

Professeur d'Anatomie Pathologique

Médecin Assistant d'Anatomie Pathologique des Hôpitaux

Nous vous remercions de la sollicitude que vous nous avez manifestée lors de nos études et de la bienveillante assistance apportée à la réalisation de ce travail.

Nous vous sommes respectueusement reconnaissants d'avoir accepté avec tant de cordialité de juger notre étude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR MONTRASTRUC

Professeur à la Faculté

Nous gardons le souvenir d'un maître à l'enseignement clair et riche, qui lors de nos premières années de médecine, nous a donné le goût d'une science empreinte à la fois d'un scepticisme constructif et d'une précision rigoureuse.

Nous vous en sommes très reconnaissants.

MONSIEUR LE PROFESSEUR L. GLEIZES

Maître de Conférences Agrégé de Pathologie Expérimentale

Nous sommes fiers que vous ayez bien voulu nous confier ce travail : au-delà de sa réalisation, nous avons toujours trouvé auprès de vous bienveillance et soutien dans une atmosphère toujours empreinte d'une sympathie accueillante.

Nous garderons de nos années passées dans ce laboratoire l'exemple d'une modestie scientifique alliée à une profonde compétence que nous avons souvent éprouvée, et nous chercherons à posséder ces qualités essentielles du médecin dont vous nous avez donné une image si vivante.

MONSIEUR LE PROFESSEUR BESSOU

Professeur à la Faculté

Nous gardons un souvenir très marquant de la qualité de votre enseignement et nous vous sommes très reconnaissants de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de faire partie de notre jury de thèse.

A MADAME LE DOCTEUR M. SENDRAIL

Chef de Travaux Pratiques d'Anatomie Pathologique

Nous vous exprimons nos très vifs et respectueux remerciements pour l'aide que vous avez bien voulu apporter à la réalisation de ce travail et pour l'accueil toujours très bienveillant que vous nous avez réservé en toutes occasions.

A MADEMOISELLE LE DOCTEUR M.-Th. FABRE

Chargée de Recherches au C.N.R.S.

Soyez remerciée pour votre aide dans l'étude si délicate de l'ultra-structure rénale que vous avez bien voulu réaliser avec tant de minutie.

A TOUS NOS MAITRES DE LA FACULTE

AU DOCTEUR CHKILI ET A MADAME LAGARRIGUE

En souvenir de leur collaboration et des années passées ensemble au Laboratoire de Médecine Expérimentale.

A MADAME CHAMPAVER ET MONSIEUR BARITAUD

Avec nos remerciements pour l'aide technique précieuse apportée à ce travail.

AU DOCTEUR TABET

Pour son amitié tout au long de nos études.

A TOUS LES MEDECINS ET A MES CAMARADES
DE L'HOPITAL DE MONTAUBAN

PLAN

— INTRODUCTION

— BIOSYNTHESE NORMALE et PROPRIETES PHARMACO-DYNAMIQUES des CORTICOSTEROIDES

— SYNTHESE PATHOLOGIQUE et ses CONSEQUENCES CLINIQUES et BIOLOGIQUES

— TRAVAUX PERSONNELS — PROTOCOLE EXPERIMENTAL
— TECHNIQUES et METHODES
— RESULTATS

— DISCUSSION et COMMENTAIRES

— CONCLUSION

— BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

Depuis les travaux d'Apert (1910) et de Gallais (1912), l'attention des chercheurs avait été attirée par l'étude des syndromes surréno-génitaux qui, au fur et à mesure des progrés réalisés par la biochimie, avait pu être envisagée de façon de plus en plus riche et précise.

C'est ainsi que depuis plus d'un demi-siècle, la conception primitivement monolithique des hyperplasies congénitales des surrénales a pu s'orienter peu à peu vers une classification ayant un support biologique de plus en plus rigoureux, et sans cesse approfondie par de nouvelles études.

Au stade actuel des connaissances, plusieurs syndromes ont été ainsi mis en évidence, et la localisation précise de certains déficits enzymatiques a été réalisée, permettant en même temps de préciser quelques mécanismes de la stéroïdogénèse normale mal connus jusqu'alors.

Ces syndromes ont été principalement classés au regard de leur architecture biologique, et c'est ainsi que leurs différentes composantes proprement cliniques ont conduit à des constatations parfois contradictoires.

Dans cette étude, c'est précisément le caractère paradoxal de certains aspects cliniques de syndromes biologiquement authentifiés, qui va retenir notre attention.

Nous nous proposons d'envisager le problème précis des déficits en 11 beta-hydroxylase, responsables d'hyperplasie surrénalienne avec hyperandrogénie et qui comportent des modifications de la tension artérielle souvent contradictoires ; cette étude fait d'ailleurs suite à celle réalisée par T. Chkili dans ce laboratoire (16) et qui bloquant expérimentalement la 11 beta-hydroxylase par la métopirone

avait reproduit un tel syndrome avec ses composantes cliniques, biologiques, morphologiques et ultrastructurales.

Pour notre part, nous étudierons successivement les variations de pression systolique et des concentrations électrolytiques de deux lots de chiots soumis, l'un à la DOCA, l'autre au Composé S, produits très augmentés dans les blocages liés à un déficit en 11 beta-hydroxylase.

Au regard des résultats ainsi trouvés, nous essaierons d'examiner le rôle respectif de la DOCA et du Composé S dans les modifications tensionnelles et électrolytiques et le mécanisme intime de leur action.

Nous étudierons enfin les produits responsables de ces variations dans les syndromes surréno-génitaux à tension artérielle et à balance ionique modifiées, et les différentes corrélations existant entre le rein et le cortex surrénal pour le maintien de la tension artérielle et du sodium à des chiffres capables d'assurer l'homéostasie.

Notre étude comportera ainsi :

— Un rappel de la synthèse normale et des propriétés physiologiques des stéroïdes ;

— Un résumé de la synthèse pathologique liée à divers déficits enzymatiques actuellement connus ;

— Une étude proprement expérimentale dont les résultats nous permettront d'envisager successivement la tension artérielle, les électrolytes, l'aldostéronurie, le cortisol plasmatique et l'aspect histologique du rein et de la surrénale des animaux traités.

— Un chapitre consacré à la discussion de ces résultats et à leurs applications aux différents syndromes surréno-génitaux.

Notre travail, inspiré donc par un problème précis de pathologie humaine, cherchera à contribuer à l'étude des différents mécanismes de régulation de la tension artérielle et de la balance électrolytique par le cortex surrénal, et leurs corrélations.

BIOSYNTHÈSE NORMALE ET PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES DES STÉROIDES

Pour mieux comprendre les mécanismes biochimiques conduisant à la synthèse de produits hormonaux actifs d'une part, et les conséquences de certaines viciations métaboliques affectant les transformations biochimiques successives nécessaires à l'élaboration de ces produits, d'autre part, il nous paraît intéressant de faire un rappel des diverses étapes du métabolisme normal des corticostéroïdes.

Nous aborderons ensuite le rôle respectif de ces hormones tout particulièrement sur les mouvements de l'eau et des électrolytes dans l'organisme, mais également les actions physiologiques de chacune d'elles que nous évoquerons plus rapidement.

La finalité biologique du cortex surrénal est constituée par l'élaboration de trois stéroïdes majeurs.

I. — **Le cortisol** : son importance est capitale, d'une part, en raison du rôle physiologique fondamental de cette hormone dans l'organisme, mais également parce qu'elle représente le produit majeur de la régulation de la stéroïdogénèse.

A. — **Synthèse.**

Au regard des connaissances actuelles, la synthèse du cortisol fait intervenir trois enzymes successifs qui réalisent chacun une hydroxylation à partir de la progestérone :

— La 17 alpha hydroxylase permet la transformation de la progestérone en 17 OH progestérone, cet enzyme étant contenu, comme l'ont démontré Hayano et coll. (76), dans les microsomes.

— La 21-hydroxylase transforme la 17 OH progestérone en composé S de Reichstein et est également localisée dans les microsomes.

— La 11 beta-hydroxylase permet la transformation du Composé S en cortisol et est localisée dans les mitochondries.

D'autres enzymes de découverte plus récente interviennent sans doute aux stades initiaux de la biosynthèse :

— La 20 ou 22 hydroxylase ou la 20 ou 22 desmolase entre le cholestérol et la prégnénolone.

— La 3 beta ol deshydrogénase entre prégnénolone et progestérone.

B. — **Propriétés générales des gluco-corticoïdes.**

Nous n'insisterons pas sur l'influence de ces produits sur les différents métabolismes glucido-lipido-protidiques ou sur leur action tissulaire, mais nous signalerons leur pouvoir minéralo-corticoïde relatif, en notant qu'ils augmentent la filtration glomérulaire et favorisent donc l'excrétion hydrosodée s'opposant ainsi à l'hormone antidiurétique.

Mais par contre, ils s'opposent aux minéralocorticoïdes par l'hydratation cellulaire optimale qu'ils favorisent, évitant ainsi soit la déshydratation, soit l'intoxication hydrique.

C. — **Rôle particulier du cortisol dans la régulation du cortex surrénal.**

Le cortex surrénal est sous la dépendance directe de l'antehypophyse qui secrète l'ACTH : en effet, l'administration d'ACTH provoque un accroissement de la stéroïdogénèse et également des 17-cétostéroïdes androgéniques (test de Thorn). Ce fait a été confirmé par les expérimentations

de Rappaport, Sebaoun, Modal, Dray et Gilbert-Dreyfus (125) d'une part et par Mialhe-Voloss et coll. (107) d'autre part.

Green et Harris en 1947, puis Benoit et Assenmacher en 1955 et enfin Hinsey en 1957, ont montré que la sécrétion d'ACTH était contrôlée par le diencéphale par l'intermédiaire d'hormones véhiculées par les vaisseaux portes hypothalamo-hypophysaires : ces substances ont été mises en évidence par Saffran et coll (133) en 1955, qui les ont baptisées « corticotrophin releasing factor » (C.R.F.).

Seul le taux de cortisol plasmatique peut agir comme un frein, les autres produits précurseurs ou l'ensemble des minéralo-corticoïdes étant dépourvus de tout rôle de stimulation ou d'inhibition sur l'hypothalamus.

Il existe donc une corrélation neurohypophysaire-cortico-surrénalienne qui assure à chaque instant l'homéostasie, le cortisol jouant en permanence le rôle d'agent freinateur de la stéroïdogénèse par l'intermédiaire des noyaux diencéphaliques et de l'hypophyse.

Cet ensemble de corrélations qui permet « le syndrome général d'adaptation » décrit par Selye est d'une importance capitale dans l'autoentretien des hyperplasies congénitales des surrénales, comme nous l'étudierons ultérieurement.

Au regard de ces données générales, nous pouvons déjà faire deux constatations :

— Tout blocage de synthèse stéroïdienne entraînera, quel que soit son niveau, une baisse plus ou moins importante du cortisol plasmatique, d'où une hyperplasie surrénalienne par rupture du mécanisme de feed back et hypersécrétion prolongée d'ACTH.

— Nous entrevoyons, dès lors, le rôle déterminant du cortisol et de ses dérivés glucocorticoïdes pour traiter ces malades et restaurer ainsi un contrôle sécrétionnel diencéphalohypophysaire permanent.

II. — **L'ALDOSTERONE**, isolée par Wettstein et son précurseur biochimique la corticostérone ou composé B de Kendall (1963).

A. — **Synthèse.**

L'aldostérone, terme ultime de la synthèse des minéralocorticoïdes possède un tronc commun d'élaboration avec le cortisol jusqu'au stade de la progestérone : dans cette première partie de sa biosynthèse, les déficits enzymatiques affectant le cortisol, entraveront de la même manière l'élaboration de l'aldostérone.

La progestérone est ensuite transformée en désoxycorticostérone par une 21 hydroxylation.

Celle-ci se transforme en corticostérone par une 11 beta hydroxylation (Azerad et Lubetzski : 2) qui est sécrétée à un taux déjà appréciable dans le sang surrénalien (Méthode de Hume et Nelson (79)) ; une partie de la corticostérone est donc directement active.

L'autre partie, grâce à une 18 hydroxylation et à une 18 deshydrogénation, permet la synthèse de l'aldostérone. Il faut cependant noter que celle-ci peut se réaliser de deux autres façons qui constituent des voies de synthèse accessoires dont l'importance, comme nous le verrons, est capitale pour expliquer certains paradoxes biologiques des hyperplasies surrénaliennes :

— Une voie passant directement de la progestérone à la 11 beta-hydroxyprogestérone, puis à l'aldostérone.

— Une autre, plus hypothétique, passant de la DOC à l'aldostérone par des dérivés de la DOC porteurs d'une fonction acide ou alcool en 18.

B. — **Propriétés pharmacodynamiques de l'aldostérone et de la corticostérone, produits minéralocorticoïdes.**

Elles sont essentielles en ce qui concerne les mouvements de l'eau et des électrolytes dans l'organisme.

— L'eau : celle-ci est répartie dans l'organisme en deux secteurs :

- Extra-cellulaire : plasma et espaces interstitiels qui représentent respectivement 1/13 et 3/13 de l'eau totale ;
- Cellulaire : correspondant à 9/13 de l'eau totale.

— Les électrolytes : leur présence assure le maintien de cette répartition par équilibre entre les secteurs extra et intra-cellulaires, le Na étant l'électrolyte de l'eau extracellulaire et le K de l'eau intracellulaire.

Des échanges hydriques rapides et électrolytiques lents s'effectuent à travers la membrane cellulaire qui est semi-perméable : quand l'ion Na^+ diminue dans le milieu extracellulaire, l'eau extracellulaire se déplace vers le milieu intra-cellulaire corrigeant ainsi la dilution extra-cellulaire. La régulation du métabolisme hydro-électrolytique est assurée par le tube rénal sous contrôle de la corticosurrénale et de la post hypophyse qui secrète l'hormone antidiurétique. Lorsqu'il arrive au niveau du tube proximal, le Na^+ est réabsorbé grâce à l'action des minéralocorticoïdes : de nombreuses études ont permis d'authentifier ce phénomène (Gersh : 58, Harrison : 73, Thorn et Forsham : 161).

L'ion Na^+ garde une certaine quantité d'eau correspondante et il est remplacé par du NH 3 secrété par les cellules rénales.

Le K^+, comme l'a démontré Thorn (161), subit un sort inverse sous l'effet des minéralocorticoïdes. L'A.D.H., quant à elle, réabsorbe l'eau au niveau du tube distal, rendant ainsi les urines plus concentrées.
D'où en résumé :

— une diminution de la concentration électrolytique du milieu extra-cellulaire accroît la sécrétion de minéralocorticoïdes et réduit celle d'ADH et inversement.

Cet antagonisme entre les deux hormones a d'ailleurs bien été mis en évidence par Baisset et coll. (3) qui font réapparaître le diabète insipide chez un chien hypophysectomisé et bisurrénalectomisé (chien de Montastruc : 111), par administration d'un minéralocorticoïde tel que la DOCA. Un diabète insipide est ainsi considérablement aggravé par la DOCA, qui est diurétique dans la mesure où il n'y a pas de modifications de l'isotonie du milieu extracellulaire (Bourguet et Debauche : 8).

Ceci explique qu'un excès de minéralocorticoïdes est responsable :

— D'une rétention de Na^+ et d'eau plasmatique et interstitielle dont nous verrons toute l'importance dans les phénomènes générateurs de l'hypertension artérielle.
— D'une fuite de K^+ entraînant une hypokaliémie avec toutes ses conséquences sur la contraction musculaire.
— D'une hyperhydratation cellulaire avec intoxication aqueuse.

Un défaut de minéralocorticoïdes est, quant à lui, responsable :

— D'une perte de Na^+ et donc d'eau plasmatique et interstitielle ;
— D'une rétention de K^+ traduite par une hyperkaliémie.

Nous verrons toute l'importance de ces phénomènes physiologiques dans la genèse des modifications électrolytiques et tensionnelles induites par des viciations métaboliques corticosurrénales.

III. — Les ANDROGENES.

Leur importance est capitale dans les hyperplasies surrénaliennes, car ils constituent très souvent dans ces syndromes la manifestation clinique et morphologique la plus bruyante qui a conduit à la terminologie de « syndromes surrénogénitaux ».

A. — **Synthèse.**

Les androgènes sont des stéroïdes à 19 atomes de carbone cependant que les œstrogènes en comptent 18. Comme les minéralocorticoïdes, ils possèdent avec les autres stéroïdes surrénaliens un tronc commun de synthèse jusqu'à l'élaboration de la pregnénolone puis s'en détachent ensuite pour former la déhydroépiandrostérone ou DHEA par une 17-hydroxylation.

La DHEA se transforme en androstenedione par une 3 beta ol deshydrogénation, laquelle se transforme en 11 OH androstenedione par une 11-hydroxylation.

Le dosage des 17-cétostéroïdes totaux urinaires par les méthodes de Callow et de Jayle apprécie globalement le taux des androgènes, mais il est d'interprétation délicate (Jayle, 80).

Le dosage par fractionnement permet d'individualiser :

— La fraction étiocholanolone d'origine gonadique d'une part (testostérone), corticosurrénale d'autre part (androstènédione).

— La D.H.A. corticosurrénale.

— Les 17 cétostéroïdes en 11 oxygénés, d'origine surrénale, dont une partie est issue du catabolisme du cortisol ;

Un dosage supplémentaire, celui de la testostérone plasmatique, étudié par Finkelstein et coll. (48) et qui n'est pas un 17-cétostéroïde comme ses métabolites l'androstérone et l'étiocholanolone dépourvus d'activité androgénique, a permis de diagnostiquer des virilisations liées à des adénomes ou des carcinomes surrénaliens où la testostérone et les 17-cétostéroïdes sont élevés (Korenman, 84), par opposition à des tumeurs ovariennes où la testostérone est élevée mais les 17-cétostéroïdes bas (Savard, 135, Mills, 109).

B. — **Propriétés pharmacodynamiques.**

Elles intéressent surtout le maintien de la structure et de la fonction de la prostate et des vésicules séminales, ainsi que les caractères sexuels secondaires mâles.

⁂

Nous avons donc considéré l'importance du rôle des hormones du cortex surrénal dans l'organisme et l'on conçoit mieux dès lors que toute perturbation dans leur synthèse sera responsable de désordres majeurs, tant sur le plan biologique que clinique.

BIOSYNTHÈSE PATHOLOGIQUE DES STÉROIDES

Les synthèses du cortisol et de l'aldostérone, termes ultimes de la stéroïdogénèse, mettent en jeu des chaînons intermédiaires dont la transformation successive, pour parvenir jusqu'aux hormones élaborées et physiologiquement actives, nécessite la présence d'enzymes spécifiques.

L'on conçoit dès lors que certains déficits enzymatiques, lorsqu'ils existent, sont responsables d'une carence plus ou moins sévère en produits normalement synthétisés en aval du blocage ainsi réalisé, et, à l'inverse, d'une accumulation de produits précurseurs.

Les blocages dans la stéroïdogénèse vont donc être responsables de deux catégories de troubles biologiques :

— D'une part une accumulation de produits précurseurs à des taux anormalement élevés : ces produits pourront avoir une action hormonale, soit en eux-mêmes, leur taux dans la stéroïdogénèse étant infime, soit par l'intermédiaire de leurs métabolites absents à l'état physiologique.

— D'autre part, une réduction des hormones essentielles, termes ultimes de la stéroïdogénèse.

On peut alors envisager toute une série de syndromes biologiquement et cliniquement authentifiés mais qui correspondent tous à une hyperplasie congénitale des surrénales, car le cortisol, produit freinateur naturel de l'hypophyse par l'intermédiaire de l'hypothalamus qui sécrète le CRF, permettant la libération de corticotrophine, n'est plus synthétisé et l'antehypophyse stimulée en permanence secrète l'ACTH en excès : celle-ci a pour conséquence d'aggraver

l'hyperplasie, provoquant ainsi une sécrétion accrue et permanente de produits normaux ou de métabolites anormaux.

Ces déficits enzymatiques sont soit spontanés, soit induits par certains produits chimiques capables de bloquer électivement tel ou tel enzyme.

Les déficits spontanés, qui sont d'origine génétique, correspondent à une mutation et sont héréditaires, à transmission autosomique récessive : ils sont donc congénitaux quant à leur origine, mais de manifestation clinique plus ou moins tardive, certains ne se révélant qu'à l'adolescence ou à l'âge adulte.

Ils demeurent cependant le plus souvent compatibles avec la vie.

Royer et Visser ont émis l'hypothèse d'une insuffisance héréditaire permanente et d'une insuffisance transitoire par retard de maturation, mais qui pourrait devenir héréditaire : c'est le cas de certains hyperaldostéronismes primaires.

Il convient donc d'étudier successivement plusieurs catégories de déficits, selon le niveau du blocage ainsi provoqué, dans la stéroïdogénèse.

I. — **DEFICITS à un STADE PRECOCE.**

Les déficits existant à ce stade, affectent des enzymes qui sont communs à la surrénale et au testicule, entravant ainsi la synthèse des androgènes, qu'ils soient d'origine surrénale ou gonadique.

C'est ainsi que l'on peut décrire :

A. — **L'hyperplasie lipidique des surrénales de Prader et Gurtner.**

Le déficit se situe à un stade tout à fait initial ; entre le cholestérol et la prégnenolone, et est lié à une carence en 20 ou 22 hydroxylase ou 20 ou 22 desmolase.

En aval, la conséquence est un déficit massif en androgenes surrénaliens ou gonadiques d'une part, en cortisol et aldostérone d'autre part.

Il en résulte :

— Sur le plan morphologique : un pseudohermaphrodisme avec aspect féminin des organes génitaux externes d'un garçon.

— Sur le plan biologique : diminution des 17-cétostéroï des, des 17-hydroxy et des différents minéralocorticoïdes. Enfin une perte de sels fatale.

Par contre, une hypercholestérolémie est constante. On est donc en présence d'un syndrome proche d'un Addison complet et l'on observe d'ailleurs une pigmentation caractéristique. Dans ce syndrome, la perte de sels est facilement explicable par la carence massive des différents minéralocorticoïdes que rien ne peut compenser.

B. — **L'observation de Camacho et Migeon (1968).**

Le déficit est situé comme précédemment en amont de la prégnénolone, mais à un stade ultérieur, vu l'accumulation des lipoïdes précurseurs dans la surrénale (Camacho 1966 : 14). Ce syndrome est cependant cliniquement et biologiquement voisin du précédent.

Le déficit enzymatique responsable demeure indéterminé.

C. — **Le déficit en 3 beta ol deshydrogénase de Bongiovanni.**

Le déficit est ici postérieur à la prégnénolone et situé entre elle et la progestérone, mais en amont du tronc de synthèse des androgènes : cependant cette carence affecte également l'élaboration des androgènes empêchant la transformation de D.H.E.A. en androstenedione et entrave aussi la synthèse gonadique de l'hormone mâle : cette conséquence est liée à l'identité de l'enzyme nécessaire aux différentes synthèses.

L'on conçoit, dès lors, qu'il existe dans ce syndrome une féminisation des garçons, mais en outre, à la différence des deux types cliniques précédents, une masculinisation des filles liée à une synthèse accrue des précurseurs androgéniques en amont du blocage, biologiquement mise en évidence par une élévation des 17-cétostéroïdes.

En aval du blocage, nous observons comme précédemment une carence sévère et fatale en 17-hydroxy et minéralocorticoïdes.

Ce déficit a été réalisé expérimentalement par Goldmann et Bongiovanni en utilisant des stéroïdes inhibiteurs de la 3 beta ol deshydrogénase (Goldmann et Winter, 62). Goldmann A. S. (61).

D. — **Déficit en 17 alpha-hydroxylase.**

Décrit par Basténié, enrichi ensuite par les observations de Sutherland (155), Goldsmith (63), New et Peterson (118), Miura (110), ce syndrome doit être divisé en deux tableaux biologiques.

Ce syndrome intéresse tout particulièrement notre étude, car nous aurons l'occasion dans la discussion d'évoquer les problèmes biologiques et tensionnels qu'il soulève.

1) **Forme avec hyperaldostéronisme.**

Elle associe une hypertension, une hypokaliémie, une activité rénine plasmatique basse ou nulle et une élévation histologique et sanguine du taux de production et de concentration circulatoire de l'aldostérone.

La voie de synthèse du cortisol est bloquée par ce déficit enzymatique situé entre la progestérone et la 17-hydroxyprogestérone, n'affectant donc pas la chaîne synthétique des minéralocorticoïdes.

Cette chute du taux du cortisol plasmatique va être responsable du syndrome d'hyperplasie surrénalienne objec-

tivé dans le cas particulier par un hyperaldostéronisme sans cependant une augmentation concommittante aussi importante des précurseurs tels que corticostérone et désoxycorticostérone. Ces hyperaldostéronismes ont pu être différenciés de syndromes de Conn vrais, car il n'a pas été mis en évidence de tumeurs opératoires ou histologiques mais on a par contre observé des signes d'hyperplasie corticale diffuse.

Le test à la métopirone révèle un accroissement très important de la désoxycorticostérone, mais à l'inverse une stagnation du taux des 17 OH CS qui sont déjà inférieurs à la normale avant l'investigation : ceci fournit une preuve supplémentaire du blocage de la synthèse des gluco-corticoïdes seuls, les minéralocorticoïdes étant respectés.

2) **Forme avec hypoaldostéronisme décrite par Biglieri et illustrée par l'observation de Goldsmith.**

Elle s'identifie biologiquement et cliniquement à la précédente par l'hypokaliémie d'une part, et l'hypertension d'autre part, et s'en différencie par l'hypoaldostéronisme extrêmement sévère, plasmatique et urinaire.

Mais par contre, on observe une surproduction massive de désoxycorticostérone et de corticostérone, donc des précurseurs immédiats : le taux accru de corticostérone différencie d'ailleurs biologiquement ce syndrome de celui lié au blocage de la 11 beta-hydroxylation et que nous envisagerons plus loin.

Le test à la métopirone accroît très sensiblement la désoxycorticostérone, ce qui est logique, mais ne réduit que faiblement la corticostérone, qui cependant est en aval du blocage ainsi induit.

Les auteurs décrivent en outre une sécrétion très faible de cortisol. Pour eux, l'hypersécrétion des précurseurs de l'aldostérone serait responsable de l'hypertension, laquelle induirait une hypoactivité de l'appareil juxta-gloméru-

laire capable à son tour, compte tenu des corrélations étroites existant entre rénine et aldostérone, d'engendrer un hypoaldostéronisme.

En résumé, ces deux formes s'apparentent par l'hypertension, par l'accroissement des volumes plasmatiques et par l'efficacité d'un traitement à base de glucocorticoïdes qui freine l'activité antehypophysaire.

La reproduction expérimentale de ce syndrome a été réalisée par Chart (1962) en utilisant les tétralones et les indènes qui inhibent électivement la 17 alpha hydroxylation et entraînent une élévation de corticostérone et de DOC.

II. — **Déficits à un stade moyen** : ils sont responsables d'une hypersécrétion d'androgènes dont la résultante morphologique est constituée par un virilisme.

A. — **Déficits en 21 hydroxylase.**

Ces syndromes se caractérisent par une virilisation progressive des individus dès la vie fœtale. Nous n'insisterons pas sur les composantes morphologiques de cette hyperandrogénie qui sont hors de notre propos, mais nous étudierons plutôt les résultats biologiques permettant de caractériser ce blocage. Nous pouvons, en effet, distinguer deux catégories de syndromes liés au déficit en 21 hydroxylase.

1) **Forme avec blocage incomplet.**

Nous constatons en premier lieu une hypocortisolémie, cause première de l'hyperplasie : cette diminution mesurée par Kenny et Migeon, reste cependant peu sévère.

L'aldostérone est à un taux normal qui s'accroît même par adjonction d'un régime désodé (Degenhart, 39), ce qui apporte la preuve de possibilités de synthèse conservées de l'aldostérone, capable de répondre positivement à une stimulation, donc d'assurer l'homéostasie.

La désoxycorticostérone est elle aussi normale ou élevée, bien que située en aval du blocage.

La 17 OH progestérone et la progestérone sont accrues puisque leur synthèse se fait juste en amont du déficit enzymatique.

Ces deux hormones ont été dosées, soit dans le sang par Strott (153), soit dans les urines où l'on évalue leurs métabolites urinaires, le pregnandiol et le pregnantriol. Les épreuves dynamiques nous fournissent les résultats suivants :

— Une cortisolémie basse et ne s'élevant que légèrement sous ACTH, moins que celle d'un sujet normal comme l'ont montré Degenhart, Visser et coll. (39).

Par ailleurs, l'ACTH accroît sensiblement l'élimination urinaire du pregnandiol et du pregnantriol.

— La métopirone, en bloquant la 11 beta hydroxylation, réduit le taux déjà faible du cortisol plasmatique et accroît encore le pregnantriol urinaire.

— La déxaméthasone normalise tous les résultats biologiques et apporte la guérison.

2) **Forme avec fuite de Na ou syndrome de Debré-Fibiger.**

Ce syndrome se caractérise cliniquement par une diarrhée et des vomissements au long cours affectant un nouveau-né, et entraînant un état toxique et une déshydratation rapidement mortelle si l'on n'y remédie : observation de Seringe (143).

Sur le plan biologique, il s'agit d'une fuite sodée qui n'est qu'imparfaitement compensée par un régime hypersalé.

Les différents dosages hormonaux nous montrent :

— une cortisolémie basse, ne s'élevant pas lors du test à l'ACTH ;
— un prégnandiol très élevé ;

— un prégnantriol également accru comme dans la forme commune, étudiée précédemment.

— une aldostéronurie modérément abaissée, mais par contre ne réagissant pas à la fuite sodée même si celle-ci cesse un instant d'être compensée par un apport alimentaire salé important.

Sur le plan rénal, l'activité de l'appareil juxta-glomérulaire est accru, comme le montrent certaines autopsies. ce qui a pour conséquence de réaliser une hypersécrétion de rénine-angiotensine plasmatique : cet accroissement ne semble cependant pas en mesure de stimuler la sécrétion d'aldostérone du moins physiologiquement, car expérimentalement l'administration d'angiotensine provoque une excrétion accrue d'aldostérone attestant ainsi des possibilités de synthèse conservées de ce minéralocorticoïde.

Les hypothèses concernant l'effet natriurétique de certaines hormones dont le taux est très accru, car situées en amont du blocage ont été éliminées :

— c'est ainsi que, si l'on réduit par traitement cortisonique le taux d'ACTH très accru dans ce syndrome, la natriurie n'est pas améliorée.

— de même l'administration massive de 17 OH-progestérone n'aggrave pas le diabète sodé.

Il faut noter enfin que les traitements cortisoniques n'augmentent pas la sécrétion d'aldostérone.

Nous étudierons plus en détail dans le chapitre de « Discussions et Commentaires » l'étiopathogénie de ces syndromes que nous nous contentons ici d'exposer.

B. — **Déficits en 11 beta hydroxylase.**

Dans un travail précédent réalisé dans ce laboratoire par Chkili (16), nous avons eu l'occasion d'étudier tout particulièrement ce syndrome en le reproduisant expérimentalement par l'administration prolongée à des chiots impubè-

bères, de métopirone : nous avons ainsi induit un type de maladie cliniquement et biologiquement superposable à celle engendrée par la carence naturelle en 11 beta hydroxylase.

Ce syndrome est bien connu depuis les études qu'en a faites Bricaire (12), (13) : il est caractérisé cliniquement par un virilisme constant et une hypertension artérielle de degré variable : cette hypertension paraissait auparavant tout à fait spécifique de ce type de blocage dans la description qu'en avaient faite Bongiovanni et Eberlein (46) : or, de nombreuses observations nous ont révélé qu'elle n'était pas constante dans ce syndrome et l'existence d'autres déficits enzymatiques avec modification de la pression sanguine ne permet plus d'attribuer une valeur spécifique à l'hypertension comme le croyaient Bongiovanni et Eberlein.

Ces modifications variables dans la tension artérielle n'ont pas reçu jusqu'à présent d'explications satisfaisantes : nous aurons d'ailleurs ultérieurement l'occasion de discuter l'étiopathogénie de ces variations, et nous nous contenterons dans ce chapitre, de définir les principales caractéristiques biologiques propres à ce syndrome :

— sur la voie de synthèse des glucocorticoïdes : augmentation importante des 17 OH urinaires que l'on peut décomposer en :

- Composé S très augmenté : en amont du blocage.
- Cortisol et ses dérivés très abaissés : en aval du blocage.

— sur la voie de synthèse des minéralocorticoïdes.

- La DOC dont le métabolite T.H.DOC est retrouvé dans les urines en quantité appréciable alors qu'il est absent chez le sujet sain.
- La corticostérone dont la sécrétion est très abaissée.
- L'aldostérone enfin, elle aussi très diminuée, même si l'on instaure un régime désodé.

Il est important de noter que certains auteurs ont trouvé des chiffres d'aldostéronurie normaux ou même supérieurs à la normale : nous aurons l'occasion de réexaminer ces résultats contradictoires.

— Les hormones sexuelles : les 17-cétostéroïdes urinaires sont très augmentés et responsables du syndrome génital.

— Le pregnantriol, métabolite urinaire de la 17 OH progestérone est normal ou parfois augmenté par retentissement très en amont du blocage, mais cependant reste très inférieur à celui observé dans les formes en « 21 ».

Les tests dynamiques fournissent les résultats suivants :

— Le test à l'ACTH est soit aggravant, soit inefficace, la surrénale étant déjà soumise à une hyperACTHémie majeure.

— Le test à la métopirone aggrave le syndrome, confirmant ainsi le caractère incomplet du déficit enzymatique physiologique.

— Les cortisoniques, enfin, amendent le syndrome d'hyperplasie surrénalienne.

III. — DEFICITS à un STADE ULTIME AFFECTANT l'ALDOSTERONOSYNTHESE.

Il faut noter, pour compléter cette étude, que ces déficits n'engendrent pas de réduction de la cortisolémie et ne sont donc pas responsables du syndrome d'hyperplasie des surrénales.

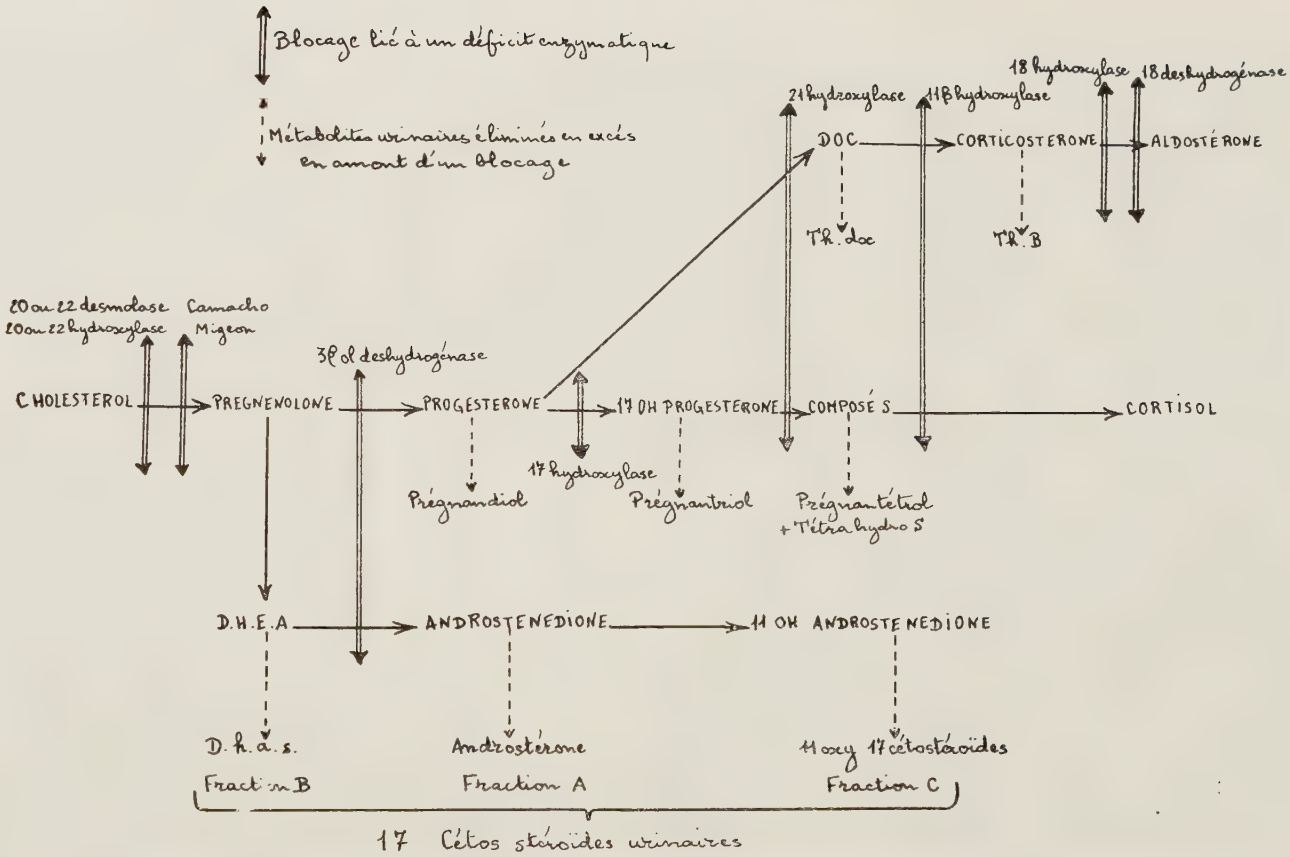
Ces syndromes se caractérisent cliniquement par une déshydratation sévère avec fuite sodée et aldostéronurie très basse, ne réagissant pas à cette natriurèse.

L'épreuve à l'angiotensine élimine de nombreux dérivés de la corticostérone à un taux très supérieur à celui de l'aldostérone.

Le traitement de ces syndromes, réalisés donc par un blocage entre corticostérone et aldostérone, est constitué essentiellement par la DOCA et le sel. Les enzymes dont la carence est responsable de ce syndrome sont encore mal connus, mais sont ceux permettant la 18 oxydation qui réalise la transformation de la désoxycorticostérone en aldostérone.

Nous pouvons donc remarquer que ce syndrome s'apparente cliniquement au syndrome de Debré-Fibiger, mais s'en différencie biologiquement par une augmentation de la DOCA et des dérivés THS ainsi qu'une sécrétion normale de cortisol.

Nous avons donc envisagé tous les déficits enzymatiques actuellement connus, affectant la stéroïdogénèse et leurs conséqences cliniques et biologiques. Leur étude rapide nous permettra d'examiner ultérieurement les problèmes étiopathogéniques soulevés par les désordres tensionnels et électrolytiques qu'ils engendrent.



Stéroïdogénèse corticosurrénalienne et figuration des différents blocages liés à un déficit enzymatique.

TRAVAUX PERSONNELS

Les chapitres précédents nous ont aidé à comprendre les différents mécanismes régissant la synthèse normale des stéroïdes et leurs propriétés pharmacodynamiques. Nous avons également envisagé l'importance des différents systèmes enzymatiques et les conséquences, tant cliniques que morphologiques, liées au déficit partiel ou complet de tel ou tel enzyme.

Ce sont les conséquences de l'un de ces déficits, celui de la 11 beta-hydroxylase, que nous allons envisager, en étudiant tout particulièrement les variations tensionnelles et électrolytiques qu'il entraîne ; pour ce faire, nous allons administrer à deux lots différents de chiots de la DOCA et du composé S, produits également augmentés dans le blocage de la 11 beta-hydroxylation.

PROTOCOLE EXPÉRIMENTAL

Pour la réalisation de cette étude, nous avons tout d'abord voulu rester dans les mêmes conditions expérimentales que celles que nous nous étions imposées dans un travail précédent réalisé dans le même laboratoire, et étudiant tout particulièrement les conséquences cliniques, biologiques et morphologiques sur le chiot impubère d'un blocage de la 11 beta-hydroxylation (141) (142).

Nous avons donc sélectionné deux séries de chiots appartenant à deux portées différentes, sensiblement du même âge, soit un mois au début de l'expérimentation.

Chaque portée comprenait 3 chiots et nous avions en outre choisi un témoin présentant les mêmes caractéristiques d'âge et de poids. Nous avons d'ailleurs été contraints dès le début de l'expérimentation, de remplacer l'un des chiots qui a présenté une infection généralisée, par un chiot du même âge pour conserver le même nombre d'animaux dans les deux séries.

A l'une des deux portées, nous avons quotidiennement administré 50 mg d'acétate de désoxycorticostérone (*) (DOCA) en sous-cutanée profonde.

A l'autre portée, nous avons administré la même quantité de Composé S de Reichstein (*), également en sous-cutanée profonde.

Ces doses représentent des quantités assez massives, compte tenu du poids de nos animaux qui était en début d'expérimentation compris entre 1 kg 6 et 1 kg 9.

Les expérimentations menées par Rigaud (128) et Froment (52) chez le rat utilisaient des pellets dosés à 20 ou 25 mg, ce qui correspondait en fin d'expérimentation à des doses globales comprises entre 100 et 200 mg.

Selye en 1943 (138) utilisant les mêmes animaux, leur administrait 6 mg par jour le premier mois, 10 mg le deuxième mois. Summers (154) qui expérimenta la DOCA sur des chiens adultes utilisait des doses quotidiennes croissantes en débutant avec 50 mg pour arriver à 500 mg.

Les modes d'administration de ce produit sont divers :

1) La DOCA n'est pas soluble dans l'eau, aussi existe-t-il trois moyens distincts d'administration du produit :

---

* Nous remercions vivement les Laboratoires ROUSSEL qui nous ont procuré gracieusement les quantités de DOCA et de Composé S nécessaires à notre expérimentation.

— soit en pellets d'implantation, unique ou multiples, glissés sous la peau dans la région dorsale, au moyen d'une incision lombaire ;

— soit en suspension aqueuse microcristalline,

— soit en solution huileuse : c'est cette dernière technique que nous avons utilisée en réalisant une solution dont les composantes sont analogues en nature et en proportion à celles des produits pharmaceutiques à base d'acétate de désoxycorticostérone :

- 0,5 cc d'alcool benzénique
- 0,3 cc d'alcool absolu
- 10 cc d'huile d'arachide

} correspondant à 500 mg de DOCA cristallisée

Une injection de 50 mg de DOCA correspondait donc à 1 cc de la solution. Cette technique nous a donné satisfaction quant à la résorption et à la bonne tolérance du produit, malgré quelques rares accidents septiques locaux, vite enrayés par une antibiothérapie in-situ.

2) Le Composé S est insoluble dans l'huile, peu soluble dans l'eau et l'éther, mais soluble dans les solvants organiques, tels que l'alcool, l'acétone ou le méthanol qui ne sont évidemment pas utilisables, en raison de leur toxicité propre. Aussi avons-nous utilisé une suspension dans l'eau distillée à raison de 1 cc pour 50 mg de produit brut.

Nos examens en cours d'expérimentation ont comporté :

1) Sur le plan clinique.

— Surveillance du poids et de l'état général.

— Prise bihebdomadaire de la pression artérielle systolique au moyen d'un manomètre « Tensionic » utilisé en pédiatrie : les pouls sont transmis à une lampe qui s'éclaire à chaque pulsation, lorsque la maxima est atteinte. Cette méthode a l'avantage d'éviter les accidents septiques et thrombo-emboliques inhérents à un cathétérisme artériel prolongé.

Etant données les causes d'erreur liées à l'agitation des chiots lors de ces mesures, nous avons eu recours à un contrôle manuel des pulsations de l'artère fémorale controlatérale, afin de vérifier le synchronisme entre ce pouls et les indications fournies par le manomètre.

2) Sur le plan biologique.

— Nous avons pratiqué des mesures hebdomadaires des électrolytes sanguins tels que le sodium et le potassium. Nous avons également réalisé des évaluations plus parcellaires de la natriurie.

— Nous avons pratiqué des dosages de l'aldostéronurie en début et en fin d'expérimentation, la complexité technique de ces mesures nous interdisant des évaluations trop fréquentes.

— Nous avons enfin dosé toutes les semaines les 17-hydroxycorticoïdes plasmatiques, qui nous fournissaient une preuve indirecte de la résorption et de l'intégration à la stéroïdogénèse du Composé S administré.

3) Sur le plan histologique (*).

En fin d'expérimentation, nous avons prélevé le rein et les surrénales du témoin et des chiots traités pour examen en microscopie optique et électronique.

Sur le plan alimentaire, nos animaux recevaient un régime le plus équilibré et complet possible, à base de lait les premières semaines, puis d'aliment complet pour chiens et chiots, contenant tous les éléments nutritifs fondamentaux : protéines, sucres, lipides, vitamines et sels minéraux en quantité étudiée.

Les animaux ont tous été sacrifiés au bout de 6 semaines et les surrénales et reins prélevés et fixés aussi rapidement que possible pour éviter toutes modifications histocytologiques post-mortem.

---

* Nous tenons à remercier vivement M. MURAT pour la collaboration technique, apportée à la partie histologique de ce travail.

TECHNIQUES et MÉTHODES

Nous avons exposé précédemment les différents dosages qui ont été pratiqués tout au long de l'expérimentation et nous rappellerons ici les techniques utilisées, du moins dans leurs généralités, pour l'évaluation des 17-hydroxycorticostéroïdes plasmatiques et de l'aldostérone urinaire.

1. — **Dosage des 17-hydroxycorticostéroïdes plasmatiques.**

Nous avons utilisé pour cette mesure la technique de Silber et Bush qui intéresse la fraction libre des corticoïdes plasmatiques, soit 90 % de l'ensemble de ceux-ci.

Nous avons chaque semaine prélevé 20 à 25 cc de sang sur héparine, que nous avons centrifugé immédiatement, ce qui permet de séparer la phase plasmatique, soit 12 à 15 cc, de la phase globulaire.

L'extraction hormonale se fait par le dichlorométhane à partir de la phase plasmatique.

L'extrait, après avoir été lavé successivement par la Na OH, N/10 puis par l'eau distillée, est déshydraté par le sulfate de soude anhydre.

Après ces différentes purifications, l'extrait est mélangé dans une ampoule de Samuels à 0,6 cc de réactif de Porter et Silber (0,2 cc d'alcool absolu + 0,4 cc d'acide sulfurique-phénylhydrazine) préparé extemporanément.

Après agitation, puis centrifugation du mélange, on recueille la phase correspondant au réactif de Porter et Silber, colorée par le stéroïde à doser qu'elle contient.

L'évaluation quantitative s'effectue par méthode spectrophotométrique, le témoin étant un échantillon vierge de réactif de Porter et Silber, avec 3 longueurs d'ondes différentes (370, 410, 450 millimicrons) et correction d'Allen.

2. — **Dosage de l'aldostérone urinaire.**

Cette mesure qui apprécie l'aldostérone conjuguée soit 95 % de l'aldostérone totale, s'effectue par la technique de Neher et Wettstein (117), modifiée par Jayle (81).

Ce dosage est pratiqué sur les urines des 24 heures. Il comprend successivement :

a) une extraction en plusieurs phases par le chloroforme après ajustement des urines à p.H. 1,5 ± 0,1 avec HCl concentré.

b) des purifications préliminaires.

- Un lavage par CO 3 Na2 à 10 % puis par l'eau distillée. Ce lavage est suivi d'une évaporation.
- Le produit sec est repris par l'alcool méthylique pour le dissoudre, puis dilué dans du benzène. L'aldostérone étant hydrosoluble, à la différence de la majorité des pigments urinaires, le benzène est lavé à plusieurs reprises par adjonction d'eau distillée et agitation : à la fin de cette opération la plus grande partie de l'aldostérone est solubilisée avec l'eau.
- La solution aqueuse est réextraite par du chloroforme qui après filtration sur SO4 Na2, est évaporé sous pression réduite.

c) Première chromatographie de séparation.

L'extrait sec, repris par du dichlorométhane, contient non seulement l'aldostérone, mais aussi la cortisone et le cortisol.

Pour les séparer, on pratique une chromatographie sur papier imprégné de formamide-méthanol en milieu chloroforme-formamide, le chloroforme servant de solvant mobile.

Cette chromatographie, dont le principe est basé sur certaines particularités dans la migration de l'aldostérone, du cortisol et de la cortisone, permet de séparer une zone inférieure cortisone-aldostérone que l'on recueille d'une zone supérieure cortisol que l'on élimine.

La zone cortisone-aldostérone est éluée par un mélange méthanol-dichlorométhane.

d) Deuxième chromatographie.

Elle est pratiquée dans un système toluène, acétate d'éthyle, méthanol, eau, et permet la séparation de l'aldostérone et de la cortisone.

e) Révélation et mesure.

Le chromatogramme est révélé par le réactif au bleu de tétrazolium ; dans ce système, l'aldostérone migrant comme le cortisol dont on a déposé des quantités connues, on compare l'intensité de la tache bleue d'aldostérone à la gamme des taches du cortisol.

La lecture peut être vérifiée en lumière de Wood où l'on observe une fluorescence jaune du chromatogramme qui a été préalablement séché.

La sensibilité de la lecture est d'environ 0,5 mg avec le bleu de tétrazolium, ce qui représente la valeur la plus faible ainsi obtenue avec une prise d'essai correspondant à la diurèse chez les chiots.

RÉSULTATS

I. — TENSION ARTERIELLE.

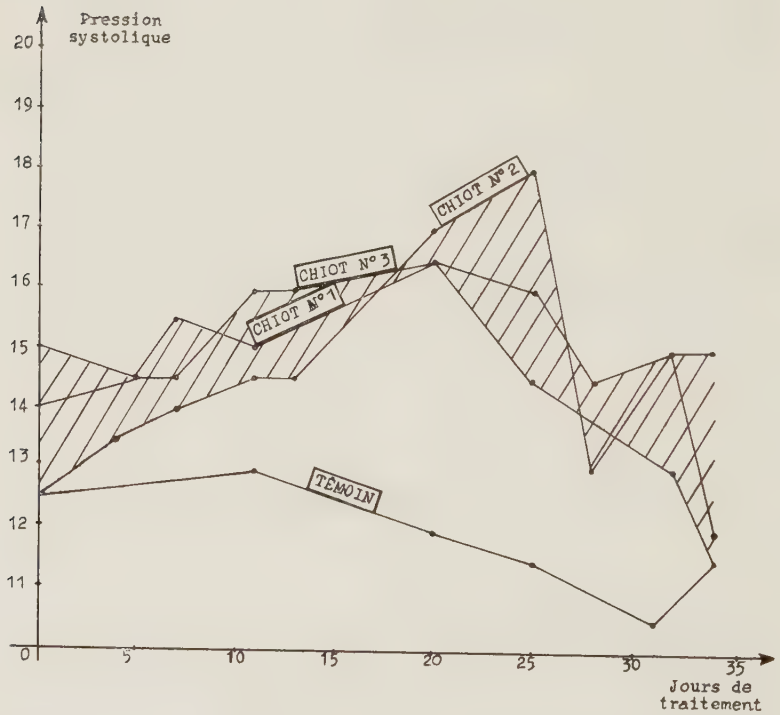
A. — **Chiots soumis au Composé S** (schéma n° 1)

Si nous considérons le schéma où sont rapportées d'une part la pression systolique du chiot témoin, d'autre part celles des 3 chiots traités, nous pouvons faire plusieurs constatations :

— Nous observons dans une première phase une élévation lente, progressive et continue des pressions systoliques des chiots traités : cette tension artérielle atteint un chiffre maximum de 17-18 après 25 jours de traitement, alors que le témoin ne dépasse jamais 13.

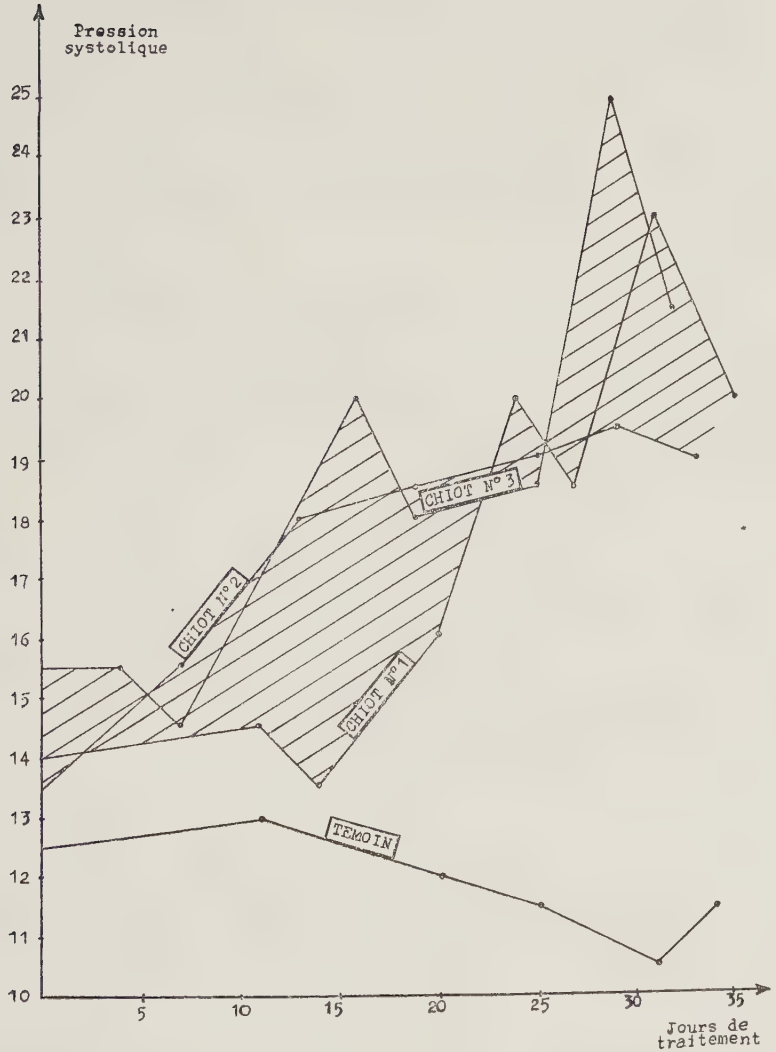
Il faut noter d'ailleurs la très bonne tolérance clinique de cette hypertension, jusqu'à la fin de l'expérimentation.

— Dans une deuxième phase, on observe une diminution des valeurs des maximas, deux d'entre elles étant très proches le 35e jour de celle du témoin.



Résultats comparatifs de la pression systolique des chiots soumis au Composé S et du témoin, mesurée tout au long de l'expérimentation.

B. — **Chiots soumis à la DOCA** (schéma n° 2)



Résultats comparatifs de la pression systolique des chiots soumis à la DOCA et du témoin, mesurée tout au long de l'expérimentation.

En utilisant le même type de coordonnées que dans le paragraphe précédent, nous constatons ici :

Une élévation de la pression systolique qui paraît s'effectuer en deux phases :

— une première phase allant jusqu'au 12e jour, où cette augmentation est peu importante ;

— une deuxième phase où l'accroissement est beaucoup plus sensible et rapide jusqu'à atteindre des chiffres de la maxima de 23 à 25 ;

— les derniers jours de l'expérimentation, on observe un léger fléchissement de ces chiffres, mais il faut noter qu'à cette période les chiots traités présentaient des signes d'intolérance majeure au produit avec asthénie, hypotrophie, cachexie et déshydratation intense.

II. — **ELECTROLYTES.**

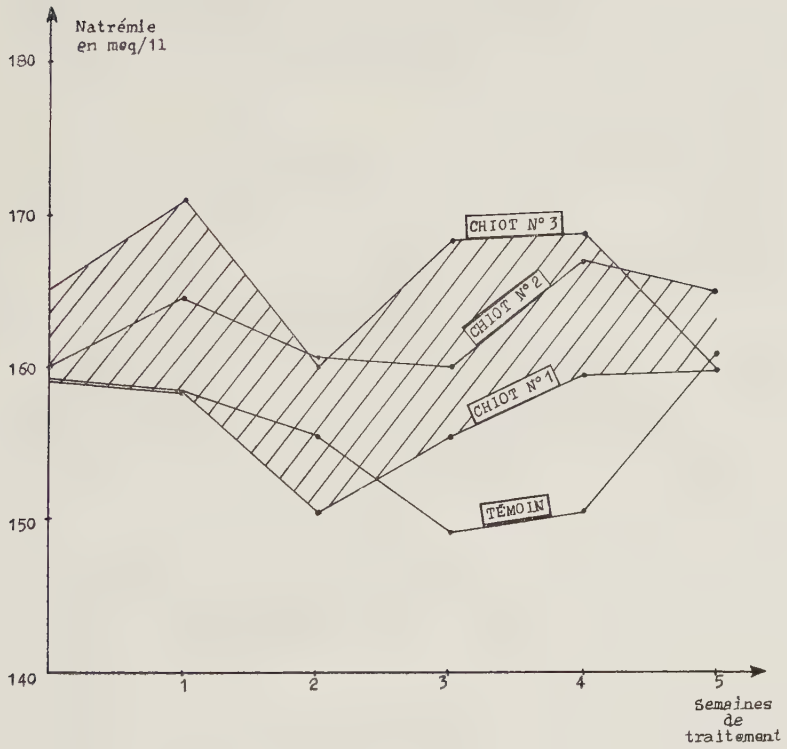
A. — **Sodium.**

		0 JOUR	7 JOURS	14 JOURS	21 JOURS	28 JOURS	35 JOURS
COMPOSES	CHIOT N°1	159	158	151	156	159	160
	CHIOT N°2	160	164	161	160	167	165
	CHIOT N°3	165	172	160	167	168	160
CHIOT TEMOIN		159	158	156	148	151	161
DOCA	CHIOT N°1	159	159	174	170	165	165
	CHIOT N°2	159	165	166	171	171	166
	CHIOT N°3	155	164	160	169	169	163

Natrémie, exprimée en milli-équivalents par litre, des deux séries de chiots traités et du témoin.

1. — **Composé S.**

Les chiffres de la natrémie des chiots soumis au composé S ne montrent que peu de modifications par rapport aux taux normaux et l'on ne peut relever qu'une légère augmentation du sodium plasmatique lors des deux dernières semaines de l'expérimentation : cependant ces variations nous paraissent trop discrètes pour être interprétées.



Résultats comparatifs de la natrémie, exprimée en milli-équivalents par litre, des chiots soumis au Composé S et du témoin. Mesures effectuées chaque semaine.

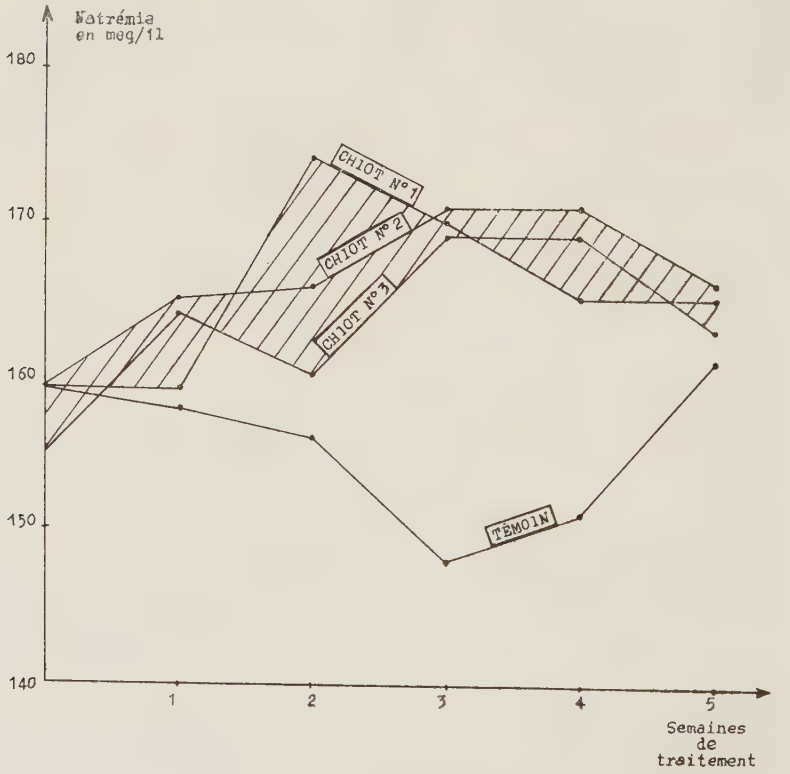
2. — **DOCA.**

Les modifications de la natrémie peuvent être résumées en deux phases :

— une élévation progressive et sensible s'étalant jusqu'à la 3e semaine,

— un retour progressif à des taux normaux ou proches de la normale à la cinquième semaine d'expérimentation.

Le maximum enregistré est cependant sensible, puisqu'il se situe pour les trois chiots traités à des chiffres voisins de 170 milliéquivalents /1 litre alors que les chiffres normaux varient entre 150 et 160 meq/1 l.



Résultats comparatifs de la natrémie, exprimée en milli-équivalents par litre, des chiots soumis à la DOCA et du témoin. Mesures effectuées chaque semaine.

B. — **Potassium.**

		0 JOUR	7 JOURS	14 JOURS	21 JOURS	28 JOURS
COMPOSE S	CHIOT N°1	5	5	4,4	4,6	
	CHIOT N°2	5	5,7	3,4	4,4	
	CHIOT N°3	5,2	4,7	3,8	4	
CHIOT TÉMOIN		5,5	4,5	4,9	5	5,2
DOCA	CHIOT N°1	4,1	3	3,2	3	
	CHIOT N°2	5,8	5	4,2	3,6	3,7
	CHIOT N°3	6,3	3,8	4,2	3,6	3,9

Kaliémie, exprimée en milli-équivalents par litre, des deux séries de chiots traités et du témoin.

Les chiots soumis au Composé S comme ceux traités par la DOCA nous révèlent des hypokaliémies sensibles, en particulier pour ces derniers.

Ces chiffres semblent aller de pair avec les variations en sens inverse de la natrémie.

Nous avons d'ailleurs noté de façon concommittante des signes musculaires à type de paralysie flasque évoquant une réduction sévère du capital potassique plasmatique.

C. — **Natriurèse.**

Bien que nos résultats soient ici très partiels, ils révèlent cependant à la phase initiale du traitement, une réduction de la natriurèse chez les chiots sous DOCA, peu sensible chez les chiots soumis au Composé S.

	10 jours	20 jours	30 jours
DOCA	10 meq	38 meq	108 meq
COMPOSE S	150 meq	106 meq	167 meq

III. — **17-HYDROXYCORTICOIDES PLASMATIQUES.**

	Début	1re sem.	2e sem.	3e sem.	4e sem.	5e sem.
DOCA	—	—	—	—	—	—
(Chiot 1	12	11	14	11	7	13
(Chiot 2	8	6	9	12	14	11
(Chiot 3	3	10	7		15	12
TEMOIN	9	13	7	11	7	8
COMPOSE S						
(Chiot 1	11	22	26	14	24	19
(Chiot 2	12	19	15	21		17
(Chiot 3	6	8	8	17	13	15

Exprimés en microg./100 cc

Ce tableau nous montre que l'administration de Composé S provoque un accroissement sensible du cortisol plasmatique des 3 chiots traités par ce produit.

La série soumise à la DOCA révèle une augmentation plus discrète mais cependant certaine.

Dans les deux séries, ces augmentations se font de façon progressive et continue jusqu'à la fin de l'expérimentation.

IV. — **ALDOSTERONE URINAIRE.**

Compte-tenu de la complexité technique de ce dosage, nous avons choisi dans chaque série traitée un chiot et nous avons dosé l'aldostérone au 20e jour et au 40e jour du traitement. Nos chiffres font référence à l'aldostéronurie du témoin également évaluée.

	20e jour de traitement	40e jour de traitement
	—	—
DOCA	0,5	0,25
COMPOSE S	0,5	0,5
TEMOIN	1	1,5

Exprimée en microg/24 heures

Bien que ces résultats soient d'interprétation délicate ils révèlent cependant :

— une réduction partielle de l'aldostéronurie des chiots traités par le Composé S ;
— une diminution plus importante pour ceux traités par la DOCA.

V. — ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE.

A. — Analyse histologique des surrénales observées en microscopie optique.

D'une façon générale, les surrénales des chiens traités, tant au Composé S qu'à la DOCA, offrent peu d'altérations.

Macroscopiquement, leur apparence, poids, volume est sensiblement normale. On peut cependant noter une légère augmentation du volume des surrénales de deux chiens traités au Composé S principalement du chien I.
Microscopie optique. L'architecture d'ensemble de la glande est habituellement conservée, avec :

- une glomérulée généralement abondante,
- une fasciculée d'épaisseur normale avec une partie externe très claire, une partie interne plus sombre et très semblable dans sa coloration, sinon dans sa disposition à la réticulée.

Le rapport entre ces deux zones, fasciculée externe, fasciculée interne, paraît toujours réduit chez les chiens traités au Composé S comme à la DOCA, relativement à ce qu'il est chez le chien témoin : ainsi les couches claires, sous-glomérulaires, sont-elles d'épaisseur réduite et remplacées par des plages plus sombres de fasciculée interne.

Ailleurs il y a intrication des deux zones.

Au Soudan, les coupes des chiens traités — et surtout ceux traités au Composé S —, montrent une pauvreté relative de la glomérulée en lipides. Les gouttelettes lipidiques sont là isolées, individualisées et non confluentes comme on l'observe dans la glomérulée du chien témoin.

Le fait le plus remarquable dans les surrénales des chiens traités au Composé S est l'intense congestion vasculaire (chien 1 en particulier) apparente tant dans la partie externe que dans les couches profondes de la glande. Les formations glomérulaires de la glomérulée sont soulignées par de fortes trainées congestives que l'on retrouve dans la réticulée au voisinage même de la médullaire.

D'autre part, les petits vaisseaux aperçus dans les diverses zones, en particulier dans la fasciculée, ont des sections épaisses, leurs parois sont polystratifiées, scléreuses.

La congestion est présente à un moindre degré dans les surrénales du chien traité à la DOCA.

Le fait histologique le plus marquant semble être ici une importance relative de la glomérulée, assez pauvre en lipides, avec interpénétration constante des deux zones de la fasciculée.

En RESUME :

Les constatations relevées en microscopie optique se réduisent essentiellement à :

— des phénomènes congestifs - parfois très marqués (chien 1) avec artériolisation et sclérose des petits vaisseaux ;

— à une certaine délipidation des cellules de la glomérulée, plus apparente chez certains animaux.

B. — **Etude ultra-structurale du rein.**

MACROSCOPIE.

L'aspect macroscopique des reins est normal (poids, taille, teinte) ; seul le rein du chien traité par la DOCA est légèrement pâle et œdémateux.

MICROSCOPIE.

Les 4 reins examinés ont une structure histologique comparable.

Les glomérules sont normaux, pas d'hypercellularité floculaire, pas de modifications des membranes basales, pas de réaction épithéliale.

Les appareils juxta-glomérulaires étudiés sur coupes sériées, ne présentent ni hypercellularité ni modification de sécrétions.

Les tubes et le tissu interstitiel sont normaux. Il faut cependant signaler la présence de tous petits îlots de néphrite interstitielle très communs chez le chien.

Les vaisseaux ne montrent aucun épaississement de leur paroi.

Ces aspects sont identiques chez les 4 animaux quel que soit le traitement. Il n'y a aucune différence par rapport au témoin.

DISCUSSION ET COMMENTAIRES

Nous avons, dans une première partie de notre étude, rappelé qu'un certain nombre d'hyperplasies congénitales des surrénales, liées à un blocage de la 11 beta-hydroxylation sont caractérisées par une hypertension artérielle plus ou moins importante ; nous avons cependant constaté que ce signe clinique n'était pas constant dans ces syndromes et que de ce fait, il ne pouvait pas constituer un élément séméiologique spécifique.

Nous allons donc essayer, à la lumière de notre expérimentation :

— d'étudier les facteurs responsables de cette hypertension quand elle existe et en particulier l'influence de la DOCA, du Composé S.
Nous vérifierons également si ces seuls produits sont responsables des modifications tensionnelles que nous avons observées.

— d'envisager le rôle des modifications électrolytiques contemporaines des variations tensionnelles relevées en étudiant successivement leurs caractéristiques, le rôle du rein dans leur existence, et leur influence relative ou absolue dans la génèse des perturbations de la pression artérielle systolique.

— de considérer enfin le rôle du rein dans ces types de modifications tensionnelles et les corrélations pouvant exister entre la surrénale et le rein pour la régulation de la pression systolique ; nous envisagerons l'application de ces corrélations aux hyperplasies congénitales des surrénales à tension modifiée dont certains aspects nous permettront d'évoquer l'existence de facteurs rénaux encore hypothétiques.

CHAPITRE PREMIER :

DOCA, COMPOSE S et HYPERTENSION

Dans ce chapitre, nous allons être conduits à étudier successivement l'influence de la DOCA et du Composé S sur la tension artérielle, et à vérifier s'il n'existe pas dans la stéroïdogénèse d'autres produits à pouvoir tensionnel propre.

I. — ROLE de la DOCA et du COMPOSE S dans les modifications de la pression systolique.

Ce rôle était soupçonné depuis longtemps et l'utilisation de DOCA dans le traitement de la maladie d'Addison pour corriger l'hypotension est de connaissance très ancienne.

Ce pouvoir hypertenseur de la DOCA avait d'ailleurs quelques inconvénients reconnus expérimentalement chez l'animal : Kulmann (85) parle des effets toxiques de la DOCA, Cleghorn (22) l'utilise chez le chien surrénalectomisé avec des difficultés pour trouver la dose optima capable de corriger l'hypotension sans entraîner d'élévations tensionnelles excessives.

En pathologie humaine également, l'usage thérapeutique de la DOCA n'était pas sans entraîner certains inconvénients : Lœb (95) puis Mac Cullagh (99) décrivent des hypertensions qui apparaissent au bout de quelques semaines de traitement, le volume vasculaire ayant, pour sa part,

augmenté plus précocement. Thorn (160) rapporte des observations de malades traités par la DOCA et qui présentaient des élévations de la pression diastolique à des chiffres supérieurs à 10, au bout de 4 à 12 semaines de traitement. Degennes (40) décrit même des accidents vasculaires cérébraux et oculaires chez quelques malades traités et Belaube (4) dans sa thèse relate « quelques accidents hypertensifs de l'acétate de désoxycorticostérone » : il observe, en effet, des complications tissulaires rénales, myocardiques et cérébrales, affectant souvent tout le système vasculaire artériel des addisoniens ainsi traités.

Ces hypertensions sont corrigées dans quelques cas par adjonction au traitement de cortisone : 17,8 % des malades traités par l'association DOCA-cortisone ne développent pas d'hypertension, selon Bricaire (11).

Enfin, l'administration de DOCA à des sujets normaux (Perera, 122) entraîne une hypertension dès la deuxième semaine de l'administration du produit.

Si donc, en pathologie humaine, le pouvoir hypertenseur de la DOCA avait été fréquemment constaté, de multiples travaux en ont apporté la preuve expérimentale ; ce pouvoir a été testé chez nombre d'animaux : le chien d'abord, puis le poulet, le singe, le lapin et plus souvent le rat qui présente une très grande facilité technique à des prises de tension répétées. Si dans la race humaine on avait constamment noté le pouvoir hypertenseur de la DOCA, chez l'animal les résultats étaient plus contradictoires selon les espèces étudiées :

— c'est ainsi que le lapin s'est montré réfractaire aux effets hypertenseurs de la DOCA (Rakoff, 124 ; Verniory, 170) bien que ce produit provoque chez lui un syndrome éclamptiforme, mais sans accroissement parallèle de la pression systolique (Masson, 103). Si donc l'espèce peut parfois présenter une résistance à l'effet hypertenseur de la DOCA, le sexe semble également pouvoir intervenir : c'est ainsi que, chez le rat, il est assez difficile de dévelop-

per une hypertension chez la femelle ; selon Rowinski (132) et Selye (139), si le sexe ne paraît pas intervenir avant la maturité sexuelle chez le chien, seuls les mâles deviennent hypertendus après la puberté. Dans notre expérimentation, les chiots mâles et femelles, se sont comportés identiquement quant à l'apparition et au développement de l'hypertension.

En dehors donc de ces quelques rares cas particuliers qu'il convient d'analyser avec prudence, la plupart des auteurs tels que Rodbard (129) chez le chien normal, Swingle (158) chez l'animal surrénalectomisé ont trouvé constamment une élévation de la pression systolique et Skelton (147) a observé, comme nous l'avons vu précédemment en pathologie humaine, des lésions vasculaires importantes chez le rat d'expérimentation.

Dans notre propre étude, nous avons également noté un accroissement important de la tension artérielle avec la DOCA : cette augmentation n'a cependant commencé à se révéler qu'au bout de 10 à 15 jours de traitement pour se stabiliser à des chiffres maximum proches de 20 : cette hypertension était d'ailleurs mal tolérée par nos animaux dont 2 sont morts spontanément au bout de 6 semaines d'expérimentation, présentant des signes d'asthénie intense dont nous discuterons plus loin l'étiopathogénie.

En ce qui concerne le Composé S, les études qui ont pu être faites concernant ses propriétés sur les modifications de la pression sanguine, sont beaucoup plus fragmentaires.

Cependant Hall (69) d'une part, et Benda (5) d'autre part, ont étudié, le premier l'activité comparée du Composé S et de la DOCA, le deuxième du Composé S seul, sur la tension artérielle : il ressort de leurs études que l'action de ces deux produits est qualitativement la même et quantitativement différente, Masson (102) estimant que celle du Composé S est 1/30 de celle de la DOCA ; à dose égale, l'hypertension liée au Composé S est en outre, d'après ces

auteurs, moins rapide et moins importante mais existe cependant.

Pour Clinton (23), le Composé S éliminerait le sodium mais retiendrait le chlore ; cependant il est tout à fait improbable, conclut cet auteur, de provoquer de profondes perturbations hydrosalées avec le Composé S.

Sur le plan histopathologique, le Composé S semble, selon Selye (1950) (137) être également responsable de lésions cardiovasculaires, mais cet auteur attribue celles-ci au stress qui, accroissant la sécrétion d'ACTH, provoque une hypersécrétion globale des stéroïdes surrénaliens.

Pour notre part, nous avons relevé un accroissement moyen mais certain de la tension artérielle des 3 chiots soumis au Composé S : cet accroissement a atteint un maximum de 17 de pression systolique vers le 20e jour, alors qu'elle était de 13-14 en début d'expérimentation ; ces chiffres ont d'ailleurs après cette période, régressé peu à peu, jusqu'à atteindre les chiffres de départ en fin d'expérimentation : pour expliquer ce phénomène, on peut constater, comme nous l'avons fait sur nos chiots, une augmentation progressive du cortisol plasmatique objectivée par la mesure des 17-hydroxycorticoïdes plasmatiques, par la méthode de Porter et Silber : ceci montre qu'une partie du Composé S administré s'est intégrée aux dernières phases de la stéroïdogénèse et a pu se transformer en cortisol et que ce dernier par mécanisme de feed-back entraîne une mise au repos partielle et temporaire de la stéroïdogénèse et, en particulier, des minéralocorticoïdes : la réduction ainsi obtenue de l'aldostérone, de la corticostérone, de la désoxycorticostérone contrebalancerait ainsi l'effet hypertenseur du Composé S. En outre, il est connu depuis longtemps, et nous avons vu précédemment son utilisation thérapeutique, que la cortisone corrige les effets hypertenseurs des minéralocorticoïdes.

Nous avons donc constaté que la DOCA d'une part, le Composé S plus accessoirement, ont, dans presque tous les cas, exception faite de ces particularités de race ou de

sexe, un effet hypertenseur, important pour la DOCA, plus modeste pour le Composé S.

Cette constatation paraît en opposition avec certaines formes d'hyperplasies congénitales des surrénales, telles que celles liées au blocage de la 11-beta-hydroxylation et où, selon quelques observations, l'accroissement tensionnel n'est pas toujours noté ; or, dans ces syndromes, lorsqu'ils sont biologiquement authentifiés, le Composé S d'une part et la DOCA d'autre part, situés en amont du barrage sont très augmentés comme nous l'avons vu dans notre chapitre consacré à la stéroïdogénèse pathologique.

Les principales observations faisant état d'hyperplasie congénitale des surrénales avec syndrome d'hyperandrogénie ont été rapportées par Chaptal (15), Bricaire (12), Birke (6) et Gandy (54) : on peut ainsi résumer leurs observations : des malades présentent un syndrome d'hyperplasie biologiquement caractérisé par une forte élimination de Composé S sous forme de tétrahydro S qui représente 90 % du dosage des 17-hydroxy urinaires par la réaction de Porter et Silber, laquelle dose l'ensemble des corticoïdes en 11 oxygénés ; ces auteurs notent également une forte élimination de la tétrahydrodésoxycorticostérone métabolite urinaire de la désoxycorticostérone absent chez le sujet normal. Ils notent enfin un accroissement modéré du prégnantriol métabolite urinaire de la 17 OH progestérone, précurseur du Composé S ou désoxycortisol.

Ces observations ont donc une identité biologique avec le type Bongiovanni-Eberlein (46), mais ils s'en différencient par une normotension, alors que dans la majorité des cas, ce syndrome s'accompagne d'une hypertension.

Pour expliquer cette particularité, nous devons tout d'abord noter que le bilan biologique de ces malades ne comportait pas de dosage spécifique du cortisol, la méthode de Silber et Bush, de découverte plus tardive, permettant une évaluation précise de la fraction libre des corticoïdes plasmatiques dont le cortisol représente 90 %.

Ce dosage a une grosse valeur, car lui seul permet une estimation précise du degré du blocage enzymatique qui peut être très variable : la métopirone qui, elle provoque un blocage complet de la 11 beta-hydroxylation, comme nous l'avons vu tester dans un travail précédent réalisé dans ce laboratoire (141), a toujours entraîné une réduction complète du taux du cortisol plasmatique jusqu'à l'annuler ; or, dans ce type de blocage, nous avons constamment enregistré des élévations tensionnelles sensibles.

Ce caractère partiel du blocage est d'une importance capitale pour plusieurs raisons :

— D'une part, la stimulation de la stéroïdogénèse est, comme nous l'avons vu dans un chapitre précédent, directement en rapport avec le taux du cortisol plasmatique, aussi un accroissement des minéralocorticoïdes, en particulier de la DOC peut se révéler inefficace, si cette augmentation n'atteint pas des chiffres très élevés.

A l'appui de cette affirmation, nous devons considérer que le blocage partiel ou total de la 11 beta-hydroxylation va entraîner parallèlement une diminution partielle ou totale de produits tels que la corticostérone ou l'aldostérone qui, nous le verrons dans le chapitre suivant, ont un rôle prépondérant pour la corticostérone, inférieur pour l'aldostérone en ce qui concerne les modifications de la tension artérielle.

La DOCA devra donc, dans un premier temps, compenser la carence de ces produits à effet tensionnel, et dans un deuxième temps, si du moins elle se trouve à un taux suffisant dans l'organisme, provoquer une élévation de la pression systolique à des chiffres supérieurs à la normale. Ceci pourrait rendre compte de ce que Bricaire a appelé « le degré particulier de sensibilité des malades à l'action de la désoxycorticostérone ».

Les modifications tensionnelles contemporaines de ce type d'hyperplasie congénitale des surrénales doivent donc être considérées et analysées au regard de la cortisolémie.

— D'autre part, nous l'avons vu en thérapeutique humaine au début de ce chapitre, le cortisol s'oppose à l'effet hypertenseur de la désoxycorticostérone : si donc le blocage n'est pas total, une cortisolémie moyenne peut anihiler les effets presseurs de la DOC entraînant ainsi une normotension malgré un taux de DOC et de Composé S élevé.

Nous avons donc considéré dans ce chapitre le rôle hypertenseur de la DOCA et du Composé S et vu également qu'il existait dans la stéroïdogénèse d'autres produits ayant un rôle spécifique dans les modifications de la tension artérielle ; il nous paraît intéressant d'envisager le rôle minéralocorticoïde de chacun d'eux et de voir dans quelles conditions et selon quelles modalités ils interviennent.

II. — Le ROLE HYPERTENSEUR d'AUTRES PRODUITS à ACTION MINERALOCORTICOIDE.

A. — **L'ALDOSTERONE** : on peut se demander si, dans le cadre de notre expérimentation, la DOCA exogène, d'apport thérapeutique ou expérimental, compte-tenu de l'opposition existant entre certains points de pathologie et les résultats fournis par l'expérience, agit de façon indentique à la DOC endogène ou physiologique : on peut, en effet, se poser la question de savoir si la DOCA exogène n'est pas pour une part, fonction des possibilités physiologiques, transformée en aldostérone, la part restante étant inactivée et éliminée : aussi nous paraît-il intéressant de comparer les propriétés minéralocorticoïdes de l'aldostérone pour voir ce qui, en réalité, revient à chacune des hormones.

Les travaux expérimentaux utilisant l'aldostérone sont rares compte-tenu de la difficulté que l'on rencontre à se procurer le produit brut. Les premiers essais réalisés par Gross et coll. (67) en 1955 ont échoué, les quantités d'aldostérone utilisées ayant été calculées de façon à obtenir une rétention sodée identique à celle obtenue par des doses

connues de DOCA : si la DOCA à cette dose était hypertensive, l'aldostérone elle, s'est révélée inopérante sur la tension artérielle.

Avec des doses supérieures, soit 0,25 mg à 0,50 mg d'aldostérone quotidiennement, ces mêmes auteurs ont développé une hypertension comparable à celle engendrée par la DOCA, les animaux testés ayant subi au préalable une néphrectomie unilatérale : cette expérience nous montre donc que, pour développer une hypertension expérimentale avec l'aldostérone, il est nécessaire d'utiliser des doses deux fois et demie supérieures à celles normalement suffisantes à l'efficacité de la DOCA ; par ailleurs, la polydypsie et les lésions histologiques ainsi engendrées, existent mais se sont révélées très inférieures quantitativement.

August et coll. (1) rapportent même l'observation de sujets normaux à qui il administre pendant une longue période de l'aldostérone et dont la pression systolique ne s'accroît que légèrement.

Le syndrome de Conn décrit par cet auteur en 1955 (26), (27) sous le nom d'hyperaldostéronisme primaire, est en corrélation clinique et biologique avec les expérimentations réalisées en utilisant cette hormone : l'hypertension artérielle ne s'accompagne pas de complications vasculaires majeures et est en général bien tolérée sur le plan oculaire, cardiaque et rénal.

La réduction très notable des taux d'aldostérone attestée par les résultats, en particulier chez les chiots soumis à la DOCA, permet d'éliminer tout rôle de ce minéralocorticoïde dans la génèse de ces hypertensions.

Enfin, et ceci est d'une importance majeure pour éliminer toute participation de l'aldostérone à la génèse d'hypertension liée à un blocage de la 11 beta-hydroxylation, des syndromes surréno-génitaux de type Bongiovanni-Eberlein, authentifiés cliniquement et biologiquement, révèlent une hypoaldostéronurie : ce résultat est rapporté par de nom-

breux auteurs tels que Bricaire (12), Dyrenfurth (45), Gilbert-Dreyfus (59), Coppage (30) et nos propres expérimentations par l'utilisation de métopirone ont révélé une hypoaldostéronurie constante. Pour compléter cette étude, nous devons cependant noter que quelques observations font état d'hypoaldostéronuries dans ces syndromes : nous discuterons dans un chapitre ultérieur la pathogénie de ces résultats apparemment paradoxaux, mais qui font intervenir des facteurs rénaux que nous serons conduits à considérer.

De ces différentes observations nous pouvons donc conclure que :

— les effets expérimentaux de la DOCA sur la tension artérielle sont bien liés à ce produit, son successeur dans la stéroïdogénèse ne pouvant reproduire qu'un syndrome expérimental quantitativement très inférieur à celui que nous avons réalisé ;

— les effets de la DOCA et de l'aldostérone sont cependant qualitativement analogues, et font intervenir des modifications électrolytiques que nous examinerons plus loin, et qui nous permettront ainsi d'éliminer une action pharmacodynamique directe de la DOCA sur la pression sanguine, dissociée de son action hormonale minéralocorticoïde.

B. — **LA CORTICOSTERONE** représente également un intermédiaire intéressant dans la stéroïdogénèse, situé entre la désoxycorticostérone et l'aldostérone : mais sur le plan physiologique ce produit n'est pas seulement un intermédiaire biochimique ; en effet, son action hypertensive est importante, rapide, sévère. Skelton a fourni la preuve expérimentale de ces propriétés en injectant quotidiennement 5 mg de corticostérone à des rats ayant préalablement subi une néphrectomie unilatérale ; cette propriété hypertensive est proportionnelle aux doses utilisées (149).

Ceci est important à considérer, car comme nous l'avons vu dans le chapitre consacré à la stéroïdogénèse pathologique, et en particulier à celle liée au blocage de la 11

beta-hydroxylation, la corticostérone, en dépit du barrage situé juste en amont de sa synthèse, peut cependant être élaborée grâce à l'existence d'une voie accessoire passant de la progestérone à la 11 beta-hydroxyprogestérone, puis la corticostérone ; cependant les taux très bas d'aldostéronurie fréquemment relevés montrent que dans ces blocages corticostérone et aldostérone sont très abaissés et que dans un premier temps, comme nous l'avons vu précédemment, la DOCA va devoir compenser l'absence de ces deux produits à effets minéralocorticoïdes.

C. — D'autres produits à action minéralocorticoïde sont à envisager :

— Selye (137) a pu réaliser une hypertension en utilisant de la désoxocortisone.

— Par contre, Cier et Houdas (19) ont échoué dans leur tentative de développement d'une hypertension par implantation de glandes corticosurrénales.

— De leur côté, Knowlton et coll. (82) ont montré que la cortisone était capable de provoquer une hypertension chez des rats surrénalectomisés ou soumis à un régime désodé : cette hypertension d'un type très particulier ne s'accompagne pas de lésions anatomo pathologiques vasculaires.

— Enfin Toussaint et coll. (166) ont pu obtenir quelques altérations rénales par administration de cortisone et de sel chez le rat néphrectomisé : il est bien délicat dans cette observation de déterminer la responsabilité soit de la cortisone, soit du sel dans la génèse de ces altérations, mais nous verrons ultérieurement le rôle déterminant du sel dans le développement de lésions histopathologiques, principalement vasculaires.

Le rôle de la cortisone et de ses dérivés comme antihypertensifs dans les élévations de la pression systolique de certains syndromes génitaux ou de traitement par la DOCA de malades addisoniens, s'explique facilement, si l'on tient compte de son rôle primordial de régulateur de la stéroïgénèse par l'intermédiaire de l'ACTH.

Son action hypertensive directe n'est par contre pas à envisager dans les hypertensions des syndromes surrénogénitaux dont la caractéristique essentielle est la réduction du cortisol plasmatique.

D. — Cas particuliers de l'hypertension de régénération surrénalienne.

Cette expérimentation, réalisée par Skelton en 1955 (148), nous paraît intéressante à considérer : chez le rat, après avoir pratiqué une néphrectomie et une surrénalectomie unilatérale, les auteurs ont réalisé une énucléation de la surrénale restante de façon à laisser une fine couche cellulaire à la face profonde de la capsule, capable de proliférer et de régénérer progressivement le tissu surrénalien ainsi extirpé.

Or, dès la troisième semaine suivant l'énucléation on observe des chiffres tensionnels très élevés, comparables à ceux obtenus après administration prolongée de DOCA et sel et s'accompagnant également d'un syndrome polyuropolydypsique et de lésions vasculaires rénales, en particulier glomérulaires, analogues à celles engendrées par la DOCA. Aucun minéralocorticoïde ne peut être tenu pour responsable de cette hypertension qui apparaît alors que le taux des différents minéralocorticoïdes est infra-normal : on ne peut non plus l'expliquer par une sensibilisation particulière de l'organisme à l'action hypertensive de tel ou tel produit, car leur administration succesive n'engendre pas d'accroissement de l'hypertension (148) même dans les phases initiales du développement de celle-ci.

L'hypophyse ne semble pas non plus responsable par l'intermédiaire de l'ACTH, car si l'on bloque la régénération surrénalienne par la testostérone ou l'amphénone B, produits qui diminuant la cortisolémie tendent à aggraver la stimulation hypophysaire, l'hypertension n'apparaît point (148) : le facteur hypertenseur est donc bien localisé à la surrénale, mais il est important de noter que cette hyper-

tension pour apparaître, nécessite un apport sodé alimentaire important. Cette expérimentation nous montre la complexité de ces phénomènes d'hypertension et la corrélation de facteurs surrénaliens avec des facteurs extra-surrénaliens.

Mais ce qui nous paraît fondamental, c'est le rôle essentiel du sodium qui conditionne l'apparition de cette hypertension ; il est probable qu'au bout de quelques jours aprés l'énucléation, il existe déjà une sécrétion de minéralocorticoïdes insuffisante certes, mais déjà appréciable et donc capable de retenir une partie du sodium au niveau du rein.

En outre, et l'observation du syndrome de Debré-Fibiger nous le montre, le rein par l'intermédiaire du système rénine-angiotensine peut alerter directement la sécrétion d'aldostérone qui peut être à un taux très supérieur à celui de ses précurseurs immédiats, permettant ainsi une correction précoce de la fuite sodée initiale objectivée par le syndrome de polyurie-polydypsie, et même rapidement une rétention sodée : nous constatons ainsi l'importance des électrolytes dans la genèse de ces hypertensions et c'est l'étude de leur rôle dans ces perturbations que nous allons aborder dans le chapitre suivant.

CHAPITRE DEUXIEME

ROLE des MODIFICATIONS ELECTROLYTIQUES dans la GÉNÈSE des HYPERTENSIONS LIÉES à la DOCA et au COMPOSÉ S

Dans ce chapitre, nous envisagerons successivement les variations électrolytiques que nous avons été amenés à constater dans notre expérimentation, l'influence du rein dans l'existence de ces modifications, et leur rôle accessoire ou absolu dans la genèse des élévations tensionnelles que nous avons étudiées dans le chapitre précédent.

I. — Analyse des modifications électrolytiques.

Des résultats que nous a fourni notre expérimentation et que nous avons rapportés dans un chapitre précédent, nous pouvons faire plusieurs constatations.

A. — Composé S et électrolytes :

L'influence du Composé S sur le taux du Na plasmatique paraît négligeable, les écarts que nous avons pu observer étant d'ordre physiologique : on peut ainsi exclure une action appréciable du Composé S sur le sodium : ces résultats sont en conformité avec ceux de Clinton (23). Le potassium montre, par contre, un abaissement significatif dans le sang, diminution qui se poursuit jusqu'à la 4e semaine pour retourner ensuite progressivement à des chiffres proches de la normale.

B. — **DOCA et électrolytes.**

a) Potassium : les résultats de la kaliémie chez les chiens soumis à la DOCA nous font apparaître une hypokaliémie très nette qui s'aggrave au fur et à mesure de l'expérimentation.

b) Sodium : en ce qui concerne le sodium et la DOCA :

- Dans une première phase allant du début de l'expérimentation jusqu'à la 3e semaine, la rétention plasmatique du sodium est nette sans cependant être très importante.
- Dans une deuxième phase, ces chiffres se normalisent très progressivement jusqu'à atteindre les chiffres de départ en fin d'expérimentation.

Ces résultats paraissent en correspondance avec les résultats plus fragmentaires fournis par la natriurie : l'élimination sodée est très faible en début d'expérimentation, puis augmente progressivement pour atteindre des chiffres sensiblement normaux en fin d'expérimentation.

Avant d'aborder la discussion propre de ces résultats électrolytiques, il nous paraît intéressant de faire un rappel physiologique concernant les mouvements de l'eau et des électrolytes dans l'organisme et leur concentration dans les secteurs extra et intracellulaires.

Selon Overman (119), le sodium cellulaire serait très diffusible et d'après les travaux de Green (66) la concentration tissulaire du sodium est très peu stable et soumise à des variations permanentes et importantes, selon la valeur de l'apport sodé.

Muntwyler (115) et Conway (28) ont montré que ces mouvements du sodium se font à un rythme bien plus lent que ceux du potassium et Muntwyler et Griffin (114) ont évalué à plusieurs jours le temps nécessaire pour que le sodium cellulaire revienne à des chiffres normaux après interruption d'un régime hypersalé.

Ces considérations physiologiques, nous le verrons, sont importantes, car il faut bien différencier les variations de concentrations de sodium extracellulaire, rapides à s'établir, et celles du sodium cellulaire, lentes, mais persistant bien au-delà de leur cause.

Les variations électrolytiques résultant de l'administration du Composé S sont peu importantes, mais permettent cependant pour une certaine part, de rendre compte des modifications tensionnelles enregistrées : si l'élimination accrue de potassium et l'hypokaliémie qu'elle entraîne ne semble pouvoir expliquer parfaitement celles-ci, l'absence de variations du taux du sodium plasmatique n'exclut pas la possibilité d'un accroissement du sodium intracellulaire : cette augmentation est d'autant plus envisageable qu'il existe un équilibre permanent Na-K intracellulaire et que toute fuite du K s'accompagne d'une entrée d'ions Na à l'intérieur des cellules.

Par ailleurs, l'augmentation de la cortisolémie que nous avons constatée chez les chiots soumis au Composé S, en provoquant par relais hypophysaire une mise au repos partielle de la stéroïdogénèse et en particulier des minéralocorticoïdes, entrave l'action hypertensive du 11 désoxycortisol.

Nous examinerons en commun la génèse de l'hypertension artérielle liée au Composé S et à la DOCA.

Les variations électrolytiques résultant de l'administration de DOCA nous permettent de considérer :

— En ce qui concerne le potassium : l'hypokaliémie que nous avons notée chez nos chiots d'expérimentation concorde avec certains phénomènes cliniques que nous avons pu observer en fin de traitement et qui étaient essentiellement caractérisés par une faiblesse musculaire intense généralisée mais prédominante aux membres inférieurs et sur le fond de laquelle se sont greffés quelques accès paroxystiques à type de pseudoparalysie flasque affectant

des territoires variables. Cette asthénie intense s'est aggravée entraînant la mort de deux animaux au bout de 6 semaines de traitement.

Cette symptomatologie n'est pas sans rappeler celle que l'on décrit dans l'hyperaldostéronisme primaire de Conn (26) où l'hypokaliémie rend compte des phénomènes musculaires que l'on peut observer.

Cette fuite de potassium va de pair avec la rétention sodée, le sodium prenant la place du potassium dans le secteur intracellulaire.

Des expérimentations nombreuses viennent attester ce que nous-mêmes avons pu observer et Heni (78) comme Hegnauer (77), Gaglio (53), Schatzmann (136) ou Sherwood (144), (145) ont tous relaté chez le rat ou le chien soumis à la DOCA cette hypokaliémie. Celle-ci s'accompagne également d'une diminution du potassium intracellulaire comme l'ont bien démontré Conway et Hingerty (29) en pratiquant des isolements monocellulaires. Koletsky (83) en étudiant la composition ionique des artères mésentériques et Rigaud (128) en effectuant une mesure systématique des concentrations électrolytiques des secteurs extra et intracellulaires des rats d'expérience sont parvenus aux mêmes conclusions : ce dernier note cependant que la diminution du potassium intracellulaire est inférieure proportionnellement à l'accroissement du sodium dans le même compartiment. Ces résultats concordent également avec ceux de Naegeli (116) et Linval (93) qui rapportent des observations d'accidents musculaires liés au surdosage en DOCA chez les addisoniens. Enfin d'autres auteurs, tels que Maffi (100) et Cole (25) étudiant l'influence de la DOCA respectivement sur le Na et le K, concluent que les mouvements du K sont plus influencés que ceux du Na : ces mesures étaient réalisées d'une part sur le diaphragme d'autre part sur le muscle squelettique.

Toutes ces observations aboutissent donc à une conclusion unique : la DOCA entraîne une fuite du capital po-

tassique des espaces intra-cellulaires ; l'on peut alors se poser la question de savoir si le potassium à lui seul joue un rôle dans la génèse de l'hypertension : pour Friedmann (50) il aurait une action prohypertensive ; pour d'autres, au contraire, un apport potassique très élevé neutraliserait la surcharge sodée.

Dans l'état actuel des connaissances, la fuite potassique semble être uniquement la conséquence de la rétention sodée, la déplétion potassique s'effectuant de façon mécanique pour rétablir la pression osmotique entre les secteurs intra et extracellulaires.

— En ce qui concerne le sodium, nous sommes conduits à étudier deux sortes de phénomènes :

a) **Rétention sodée** : comme nous l'avons exposé précédemment, l'administration de DOCA a provoqué chez nos animaux une rétention sodée qui avait une triple caractéristique : elle était progressive, atteignait un maximum relativement peu élevé, subissait une régression ensuite jusqu'à un retour à la normale.

De nombreux auteurs ayant étudié les modifications électrolytiques observées lors d'un traitement prolongé par la DOCA, sont parvenus à des conclusions relativement concordantes et qui vont dans le sens de nos propres résultats.

Ils ont constaté tels Davis (36), Luft (96), Sweet (156), et Woodbury (171) un accroissement du sodium plasmatique, donc extracellulaire. D'autres, tels Ferrebée (47), Parviainen (120), Muntwyler (114) et Harkness (70) ont étudié plus particulièrement la concentration en sodium des tissus musculaires : leurs résultats sont en accord avec ceux de Sjogreen (146), Mucio (112), Green (65), Laramore (88), Gaudino (55), Cier (18), Kyser (86) et Daniel (35) qui ont tous rapporté des accroissements notables des concentrations du sodium intracellulaire. Vanb Robertson (168) dans le muscle cardiaque et Ziegler (172) dans le cerveau ont fait des constatations identiques. Cependant,

Tobian et Binion en 1954 (163) qui ont étudié, d'une part, la concentration du sodium de la paroi aortique du rat soumis à une surcharge en DOCA et sel et, d'autre part, la natrémie intra-aortique, ont rapporté une grande différence entre la fixation plasmatique et la fixation cellulaire du sodium, cette dernière étant beaucoup plus importante cependant que l'hypernatrémie est fugace et relativement peu élevée.

Les enseignements que nous pouvons donc tirer de la natrémie, dans notre expérimentation, ne nous permettent pas d'extrapoler pour évaluer la concentration du sodium intracellulaire.

Les travaux de Froment (52) nous ont fourni des précisions quant à la chronologie de ces modifications électrolytiques : mesurant parrallèlement les concentrations sodées extra et intracellulaires chez des rats traités par la DOCA et le sel, cet auteur a observé un accroissement sensible du sodium extracellulaire à la phase initiale, puis un retour progressif à la normale, cependant que le sodium intracellulaire augmente de façon significative dès le début de l'expérimentation et que cet accroissement persiste de façon progressive et permanente sans aucune tendance à la régression, si, du moins, le traitement est poursuivi. Nos propres résultats concernant le sodium plasmatique, sont conformes à ceux notés par Froment (52).

Nous pouvons donc conclure que la DOCA entraîne une rétention sodée, mais que celle-ci se répartit très différemment quantitativement et chronologiquement entre les secteurs extracellulaires et intracellulaires, ces disparités s'expliquant par les caractères de diffusibilité propres au sodium et que nous avons rappelés au début de ce chapitre. La constatation de ces variations électrolytiques pose donc le problème de l'apport sodé : celui-ci est-il nécessaire au développement d'une hypertension par la DOCA, est-il même suffisant par lui-même à la genèse d'un syndrome d'élévation tensionnelle ?

b) **Apport sodé et hypertension.**

1) - L'apport sodé est-il nécessaire ? Ce problème a fait l'objet de nombreuses études. Les travaux de Skelton (148) dans l'hypertension de régénération surrénalienne étudiée précédemment, de Rigaud (128), de Denton (41), de Richter (127) ont mis en évidence l'appétit spécifique des animaux traités par la DOCA pour les solutions salées à 1 ou 2 %, délaissant, quand ils en ont le choix, l'eau naturelle qui, par contre, suffit à assurer les besoins électrolytiques des animaux témoins.

Nous avons nous-mêmes fait la même constatation, nos animaux étant à la fois très polydypsiques et recherchant les boissons salées : cet appétit spécifique était en contraste avec les besoins salés modérés des témoins et même des chiots traités par le Composé S. La polydypsie des animaux sous DOCA était si intense que les chiots privés temporairement d'un apport hydrique massif ont présenté des signes de déshydratation extra et intracellulaires sévères qui, si la carence avait été quelque peu durable, aurait très rapidement entraîné la mort des animaux.

On peut alors se demander si l'animal soumis à la DOCA et privé d'un apport sodé correct peut développer une hypertension. Cier et Klepping (20) (21), nous ont fourni une réponse négative en utilisant chez des animaux traités par la DOCA et recevant une alimentation hypersalée, des résines d'absorption cationique qui annulent l'assimilation intestinale du sodium : ces animaux, malgré la DOCA, n'ont pas développé d'hypertension. De même Remington (126), Braun-Menendez (9), Davis (38), Selye et Stone (140) ont souligné le rôle indispensable d'un apport sodé massif pour voir apparaître une hypertension et Tobian et Redleaf (164) ont confirmé cette conclusion en traitant séparément 2 lots de chiens soumis à la DOCA et en observant que seul le lot recevant un régime hypersalé, alors que l'autre ne reçoit que de l'eau naturelle, développe une hypertension. Cier et Besson (17) ont également développé une hypertension

sévère à 20-30 de pression systolique chez des rats soumis à la DOCA et recevant un régime hypersalé à 2,5 % et ont observé un accroissement léger et momentané du sodium extracellulaire qui atteint au bout de quelque temps plus de 200 % de sa valeur normale.

Nous constatons donc au travers de ces différents travaux que l'apport sodé est nécessaire à l'apparition de l'hypertension des animaux traités par la DOCA : ceci constitue un élément supplémentaire permettant d'expliquer la résistance de certains individus à la DOCA, ces malades étant dans l'impossibilité de développer une hypertension par apport sodé, suffisant chez un sujet normal, mais trop restreint pour entraîner une rétention salée importante chez les malades.

Nous sommes alors conduits à nous demander si l apport sodé massif ne suffit pas à provoquer l'hypertension en dehors de toute association de produits à action minéralocorticoïde.

2 - L'apport sodé est-il suffisant ?

Ce problème a également été très largement étudié et Sapirstein et col. (134) ont, en 1950, décrit chez les rats des élévations de la tension artérielle, accompagnées de polydypsie mais sans lésions anatomopathologiques associées, par surcharge sodée, massive sous forme de boissons salées à 1,5 à 2,5 %.

Gepts (57) et Toussaint (166) avec le même protocole expérimental ont, par contre, noté lors de ces hypertensions, le premier des lésions anatomo-pathologiques à type de myocardite, de péri-artérite, de pancréatite ; le deuxième, une atteinte vasculaire diffuse artérielle et artériolaire.

Il semble d'ailleurs, en référence aux travaux de Dahl (33) que ces hypertensions évoluent en deux stades successifs . dans un premier stade, elle est augmentée par le sodium et cesse dès que l'on interrompt son administra-

tion ; dans un deuxième stade, cette élévation tensionnelle persiste au-delà de l'administration sodée, si du moins celle-ci a été suffisamment durable : selon Koletsky (83), cette phase de non réversibilité serait liée à des lésions vasculaires définitives.

Nous constatons donc qu'il est possible d'obtenir un syndrome d'élévation tensionnelle par administration sodée simple. Crane et Ingle (31) ont obtenu chez des rats à néphrectomie unilatérale et bisurrénalectomisés, une élévation tensionnelle par surcharge sodée, donc en l'absence de toute sécrétion surrénale ; cependant l'élévation de la tension artérielle était moindre que chez des rats intacts, ce qui prouve le rôle de facilitation des minéralocorticoïdes, qui ne représentent cependant pas une nécessité absolue, le sel étant à lui seul suffisant à provoquer un accroissement notable de la pression artérielle.

Fregly (49) a confirmé toutes ces données en observant que, chez des rats bisurrénalectomisés et à néphrectomie unilatérale, une concentration en sel au moins égale à 1,5 % de l'eau ingérée était nécessaire pour élever la tension des animaux d'expérience et que, si ces conditions étaient réalisées, une concentration salée inférieure à 1 % s'avérait suffisante au bout de deux mois, pour maintenir la tension artérielle à des chiffres élevés, sans tendance à la régression.

Cette influence du sodium sur la tension était d'ailleurs connue depuis fort longtemps en pathologie humaine et Ambard et Beaujard, dès 1904, étaient les premiers à conseiller une restriction du chlorure de sodium chez les hypertendus. Les travaux d'Allen et Sherill, en 1922, confirmaient l'intérêt du régime désodé, et Grollmann et autres ont montré les effets bénéfiques du régime de Kempner, à base de riz et dont le contenu est très faible en sodium.

Cependant Lewis Dahl a été le premier à mettre en évidence une grande variabilité dans les réponses individuelles à l'hypertension, en utilisant des techniques sélec-

tives de croisements consanguins sur des générations successives de rats : il a ainsi sélectionné deux lignées, l'une sensible, l'autre résistante à l'hypertension ; cette notion de sensibilité raciale est confirmée par la fréquence chez certains groupes humains, tels que les esquimaux, les natifs de l'île Marshall, les Japonais originaires du nord et du sud du Japon, des hypertensions (32), (34).

Des études épidémiologiques faites par Prior (123) ont également souligné les corrélations existant entre les habitudes alimentaires et la fréquence des hypertensions. Cependant, certains éléments de pathologie humaine sont en contradiction avec nos conclusions précédentes :

— L'hypertension est très rare dans la cirrhose ascitique ou le syndrome néphrotique malgré une rétention sodée marquée.

— Les pyélonéphrites où la fuite sodée est marquée s'accompagnent non exceptionnellement d'une hypertension.

— Les quantités de sel nécessaires à induire une hypertension chez l'animal sont proportionnellement beaucoup plus importantes que les quantités de sel mises en jeu chez l'homme : on peut ainsi remarquer qu'un régime hypersalé à 2,8 %, tel qu'on l'utilise chez l'animal correspondrait chez l'homme à un apport sodé supérieur à 30 gr. par jour. Toutes ces divergences ont été résumées par Stamler (152) en 1967 lors d'une conférence internationale sur l'épidémiologie de l'hypertension.

Chez des malades atteints d'hypertensions dites «essentielles», non compliquées, Maxwell (105), en 1969, a trouvé des concentrations plasmatiques en sodium et en potassium sensiblement normales et ne subissant pas de variations après réduction de l'hypertension par hypotenseurs ou régime de restriction salée. Dans des formes malignes, par contre, on observe des rétentions du sodium échangeable, mais selon Laragh (87) celles-ci seraient liées à un hyperaldostéronisme secondaire.

Si, au terme de ce paragraphe, nous avons fait état de résultats divergents dans certains cas de la pathologie humaine, c'est qu'il nous paraît essentiel à ce stade de notre étude de considérer que toutes les hypertensions, quelles qu'elles soient, ne sont pas liées à une rétention du sodium et que, d'une part il existe dans l'organisme bien d'autres mécanismes connus ou inconnus dans la régulation de la tension artérielle, d'autre part les hypertensions cortico-surrénaliennes font intervenir d'autres facteurs, rénaux notamment que nous examinerons plus loin dans notre étude.

Les minéralocorticoïdes et notamment la DOCA, s'ils n'ont donc un rôle fondamental dans la genèse des hypertensions surrénaliennes, ont cependant une action de facilitation de la rétention sodée que nous allons envisager.

3. — Minéralocorticoïdes et sodium :

Les premiers auteurs à s'être penchés sur le rôle physiologique du cortex surrénal furent Loeb et Kendall (94) en 1933, Swingle (159) en 1937, Zwemer (173) la même année : déjà ces auteurs avaient noté l'élimination excessive de sodium et de chlore lors de l'insuffisance surrénale, entraînant une réduction plasmatique de ces éléments et à l'inverse, une rétention potassique.

Cette fuite sodée s'accompagnait d'une perte hydrique modérée entraînant par rupture de l'équilibre osmotique entre les secteurs extra et intracellulaires, une hyperhydratation cellulaire, les modifications du secteur extracellulaire étant plus accessoires.

La DOCA s'était révélée comme la substance capable de compenser le plus efficacement les désordres du métabolisme hydrominéral liés à une insuffisance surrénale globale ou à une surrénalectomie expérimentale. On admet généralement qu'elle provoque la réabsorption tubulaire du sodium plus efficacement que ne le feraient d'autres hormones corticosurrénales.

Il faut d'ailleurs noter que l'action de la DOCA sur le volume de la diurèse est très différente selon la dose utilisée.

— A faible dose, elle provoque une rétention sodée qui entraîne une rétention d'eau extra-cellulaire, laquelle est resposable d'œdèmes chez les addisoniens (Soffer, 151).

— A dose importante, la DOCA est diurétique (Gaunt, 56) : cet effet, nous l'avons d'ailleurs constaté chez nos animaux, s'accompagne d'une polydypsie compensatrice qui est liée d'une part à la polyurie, d'autre part, à l'accroissement de la réabsorption tubulaire du sodium.

Nous avons ainsi envisagé dans ce chapitre le rôle des modifications électrolytiques dans la génèse de l'hypertension, leur caractère d'indispensabilité, et la manière dont les minéralocorticoïdes les favorisent par l'intermédiaire du rein.

Il nous paraît intéressant d'envisager maintenant les conséquences de ces modifications électrolytiques d'une part, sur le secteur plasmatique, d'autre part, sur le secteur intracellulaire, en particulier les parois vasculaires.

II. — ROLE des MODIFICATIONS ELECTROLYTIQUES dans la GENESE de l'HYPERTENSION.

Dans le paragraphe précédent, nous avons étudié, sur le plan qualitatif, quantitatif et chronologique, les variations existant dans la répartition du sodium entre les secteurs extra et intracellulaires : nous avons, en particulier, noté les modifications très différentes affectant les deux compartiments hydriques de l'organisme, c'est-à-dire l'élévation relative, précoce et passagère du sodium extra-cellulaire s'opposant aux concentrations plus tardives, plus importantes et toujours croissantes du sodium intra-cellulaire. Nous avons également constaté à travers la littérature, l'importance de ces modifications dans la génèse de l'hypertension ; aussi nous paraît-il intéressant d'étudier successive-

ment le rôle des modifications, étudiées dans chaque secteur, dans la genèse de l'hypertension.

A. — Elévation du sodium extra-cellulaire et hypertension.

Cette phase est nettement individualisée ; en effet, nous avons dans notre expérimentation, rapporté un accroissement sensible de la tension artérielle, contemporain de modifications électrolytiques extra-cellulaires appréciables, se situant vers la 3e semaine d'expérimentation : cette hypertension que nous pouvons qualifier de primaire, se différencie de l'hypertension plus tardive contemporaine de la rétention sodée intracellulaire pour deux raisons que nous avons déjà envisagées mais qu'il nous faut rappeler :

— l'accroissement de la concentration du sodium intracellulaire est, à cette phase, comme nous l'ont montré différents travaux, peu appréciable donc inopérante sur la pression artérielle ;

— si le traitement par la DOCA est interrompu à cette phase, la tension artérielle retourne à la normale et cela en corrélation étroite avec la natrémie.

A cette phase primaire, le sodium qui se trouve dans le sang à un taux anormalement élevé, va entraîner une rétention hydrique plasmatique aboutissant à un accroissement des liquides extracellulaires : la preuve de ce phénomène a été fournie par la mesure comparative des liquides extra-cellulaires, en utilisant des substances diffusant de façon satisfaisante dans ce secteur ; plusieurs substances ont ainsi utilisées : le chlore d'abord, l'inuline et le thiocyanate avec de meilleurs résultats ensuite : ces produits ne donnent certes pas une estimation parfaite des volumes étudiés car ils n'ont pas un pouvoir de diffusion parfaitement homogène dans la totalité des liquides extracellulaires, l'os en particulier ; cependant, les différences notables enregistrées dans la mesure de ces volumes chez

les témoins, d'une part, chez les animaux d'expérimentation, d'autre part, apportent la preuve de l'accroissement des liquides du secteur extra-cellulaire. Un certain nombre d'auteurs, tels Tobian et coll. (164), Harkness et coll. (70) ont noté une augmentation légère de ces liquides. Clinton (23), (24), Sjögren (146), Braun-Menendez (10), Perera (121) et Sweet et coll. (157) ont enregistré des accroissements plus sensibles que certains tels Rigaud (128) ont évalué à 16 % de plus que le volume de départ.

La seule surcharge sodée, sans traitement minéralocorticoïde associé, a également fourni des résultats superposables d'après les travaux de Cier (17) et Douglas (44).

Pour tous ces auteurs, cette augmentation du volume des liquide extra-cellulaires semble rigoureusement parallèle à la rétention sodée d'une part, à l'accroissement de la tension artérielle d'autre part, du moins à la phase initiale. La conséquence directe de cet accroissement va être, comme l'ont démontré dans plusieurs travaux Ledingham et Cohen (91), (92), une élévation du débit cardiaque.

Cette augmentation va avoir des conséquences qui sont d'ordre physiologique :

— d'une part, elle engendre une élévation de la tension artérielle et une accoutumance des baro-récepteurs à cette augmentation ;
— d'autre part, l'accroissement du flux sanguin est responsable d'une hypervascularisation périphérique viscérale : la fibre musculaire artérielle, comme Bayliss l'avait démontré dès 1902, va répondre par une vasoconstriction.

En l'absence de tout nouveau stimulus, la normalisation du débit cardiaque se ferait donc rapidement par mécanisme réflexe ; mais dans le cas expérimental que nous étudions, l'augmentation des liquides extra-cellulaires persiste aussi longtemps que demeure la rétention sodée, d'où la nécessité d'une alimentation hypersalée durable. La réponse contractile à l'accroissement de la pression de per-

fusion des viscères semble bien établie, en particulier en ce qui concerne le rein et le cerveau, et Ledingham et Cohen (89), (90), ont fourni des preuves supplémentaires de celle-ci en observant lors de la suppression d'une sténose artérielle rénale, une réduction du débit cardiaque et une élévation quantitativement inférieure barorégulatrice des résistances périphériques.

Il semble donc que les variations des résistances périphériques soient sous la dépendance de modifications du débit cardiaque.

Cette première phase rend ainsi compte de la réponse hypertensive intitiale à l'administration de DOCA et de sel.

Nous avons étudié dans un rappel physiologique les mouvements de l'eau des électrolytes, et nous avons alors constaté que les mouvements du sodium se font à un rythme beaucoup plus lent que ceux du potassium.

Si donc, le traitement par la DOCA et le sel était interrompu précocément, c'est-à-dire à une phase où la pénétration intracellulaire du sodium ne fait que débuter, on observerait une normalisation progressive de la natrémie et des variations tensionnelles ; mais si le traitement est poursuivi suffisamment longtemps et régulièrement, et en cela les injections quotidiennes nous paraissent remplir plus fidèlement ces conditions que les pellets d'implantation sous-cutanés, le sodium circulant en excès dans le secteur vasculaire va pénétrer peu à peu dans ces territoires intracellulaires où il est retrouvé à des concentrations importantes, alors que le sodium plasmatique est peu à peu normalisé : l'hypertension persiste alors et même s'accroît, ce qui correspond à ce que nous pouvons appeler la phase secondaire de l'hypertension qui prend le relais de la précédente.

B. — **Sodium intra-cellulaire et hypertension.**

Nous avons développé précédemment les constatations faites par différents auteurs et concernant l'accroissement intracellulaire du sodium.

Maxwell (105) émet l'hypothèse selon laquelle l'accumulation de sodium et d'eau dans la paroi artérielle réduit la lumière vasculaire et diminue son élasticité au flux sanguin. Il est certain que, dans ces conditions, une réponse vaso-constrictive normale à n'importe quel stimulus se traduira par une augmentation excessive de cette réponse s'il existe un retrécissement préalable.

Cette hypothèse est purement mécanique. Une autre explication est également envisagée : l'augmentation des résistances périphériques serait liée à des modifications du tonus et des capacités contractiles des muscles des parois vasculaires en relation avec des modifications de la distribution de l'eau et des électrolytes entre les compartiments extra et intra-cellulaires. C'est ainsi que Bohr et Brodie (7) ont montré qu'une réduction du rapport sodium extra - sodium intracellulaire augmente la réponse contractile des vaisseaux aux stimuli presseurs et Turker (167) a démontré que l'angiotensine provoquait une fuite de sodium du secteur extra vers le secteur intracellulaire. Brown a également suggéré que l'état du bilan sodé est en corrélation positive avec l'effet presseur d'une perfusion de rénine ou d'angiotensine, c'est-à-dire que la quantité de rénine ou d'angiotensine nécessaire pour provoquer une élévation donnée de la pression artérielle est en relation directe avec l'état du bilan sodé.

En outre, des études récentes ont localisé dans les parois vasculaires des concentrations notables de rénine ce qui signifierait que l'angiotensine pourrait être produite, utilisée et détruite entièrement au niveau de la paroi du vaisseau sans jamais apparaître dans la circulation.

L'ensemble de ces deux facteurs (balance sodée, rénine intracellulaire) sensibiliserait les vaisseaux à des stimuli qui normalement sont inopérants : l'existence de ces phénomènes concorde avec les expériences de Mac Cubbin (98) et Dickinson (43) qui après perfusion prolongée d'angiotensine parviennent à obtenir des réponses

tensionnelles notables avec des quantités normalement subpressives de ce produit.

Les deux facteurs fondamentaux dans la génèse de ces accroissements tensionnels semblent donc être d'une part, le sodium dont nous avons largement étudié les modifications et la responsabilité, d'autre part le rein par le système rénine-angiotensine, qui est un élément essentiel dans la régulation physiologique de la tension artérielle et sur le rôle duquel il convient donc de nous pencher dans le dernier chapitre.

CHAPITRE TROISIEME

REIN - MINERALOCORTICOIDES et HYPERTENSION

Dans ce chapitre, nous examinerons tout d'abord le rôle du rein dans la régulation de la tension artérielle et les corrélations existant entre la surrénale et le rein permettant d'assurer en permanence cette adaptation de la pression sanguine. Nous examinerons ensuite l'application de ces corrélations aux syndromes surréno-génitaux accompagnés de modifications de la tension artérielle.

I. — REIN et TENSION ARTERIELLE.

A. — Système rénine-angiotensine-aldostérone.

Il existe une corrélation étroite entre le rein et le cortex surrénal pour la régulation de la tension artérielle. Les premières constatations de ces corrélations ont été d'ordre histologique : Hartroft et coll. (74) ont, en effet, observé un parallélisme étroit entre la largeur de la zone glomérulée du cortex surrénal et le degré de granulation des cellules de l'appareil juxta-glomérulaire de Goormartigh : ces observations ont été réalisées chez des rats soumis à des régimes sodés quantitativement variables. D'autres autaurs ont également noté qu'une déplétion sodée provoquait un épaississement de la glomérulée et inversement. L'hormone surrénalienne en corrélation étroite avec ce système régulateur rénal est l'aldostérone : en effet

Davis et coll. (37) et Mulrow et coll. (113) ont montré que l'injection dans les artères surrénales d'angiotensine augmente la sécrétion d'aldostérone, cependant que les doses d'angiotensine utilisées sont insuffisantes pour modifier la tension artérielle : il faut noter qu'il n'y a pas d'augmentation concomitante des 17 OH corticostéroïdes (37), (113).

Il existe donc un système rénal de régulation de la tension artérielle en corrélation étroite avec le cortex surrénal. Le système appelé en raison de sa localisation histologique « appareil juxta-glomérulaire de Goormartigh » est une formation triangulaire située au pôle vasculaire du glomérule qui en forme le sommet, la base étant constituée par la macula densa du tube contourné distal.

En microscopie électronique, on peut décrire au niveau de cet appareil trois éléments :

— un élément artériel : l'artériole afférente. A son niveau, l'endothélium artériel est modifié et la musculaire artérielle est remplacée par de grosses cellules dont le cytoplasme contient de volumineux grains ;

— un élément tubulaire : la macula densa appartenant au tube contourné distal ;

— un élément mesangial : le lacis.

Dans certaines circonstances (hypoxémie, baisse de la pression hydrostatique de l'artériole afférente), les grains de sécrétion se multiplient dans l'appareil juxta-glomérulaire. Ces grains contiennent la rénine, celle-ci est un enzyme protéolytique qui transforme un profacteur d'origine hépatique, l'angiotensine I. Cette angiotensine I est un décapeptide qui se raccourcit en un octopeptide ou angiotensine 2 sous l'action d'enzyme plasmatique ; c'est l'angiotensine 2 la forme active qui, en plus de son effet de stimulation de la sécrétion d'aldostérone, a une action tubulaire directe natriurétique mais ceci reste hypothétique et des expériences récentes semblent démentir ce rôle de l'angiotensine.

1) **Rôle de la pression sanguine rénale dans la régulation de la tension artérielle.**

Ce rôle avait été mis en évidence par Goldblatt (60) qui pratiquant une striction de l'artère rénale provoquait une hyperactivité rénine entraînant un accroissement de la sécrétion d'aldostérone capable de corriger l'hypotension ainsi créée. Skinner, Mac Cubbin et Page (150) ont montré une corrélation étroite entre l'activité rénine dans la veine rénale et les modifications de la pression de perfusion au cours de sténoses aortiques graduées juste en amont de l'origine des artères rénales : toute réduction de pression artérielle rénale engendrait une augmentation de l'activité rénine.

Tobian et coll. (165) ont expliqué expérimentalement ce phénomène en montrant que toutes variations de la pression transmurale ou du volume des artérioles modifient l'équilibre osmotique des cellules juxta-glomérulaire situées à l'intérieur de la paroi de l'artériole afférente.

Selye rendait compte de l'hypertension engendrée par la DOCA et le sel en considérant que le traitement prolongé provoque des lésions histologiques artériolaires aboutissant à l'ischémie du néphron et au « Goldblatt histologique », chaque néphron sécrétant la rénine en réponse à une ischémie permanente.

Cette conception a été abandonnée, car l'appareil juxta-glomérulaire présente au contraire une hypoactivité rénine d'autant plus importante que l'hypertension est élevée (Tobian, 162). Le système rénine-angiotensine se comporte donc comme réactionnel à une hypertension venue d'ailleurs et on ne peut en aucun cas considérer le rein comme intervenant dans la génèse de l'hypertension liée à la DOCA. Une preuve supplémentaire nous est fournie par Masson (101) qui montre que le rein d'un animal hypertendu par DOCA et sel n'élève pas la tension artérielle d'un rat binéphrectomisé, même si ce rein greffé est ischémié auparavant.

Nos propres constatations anatomo-pathologiques, tant en ce qui concerne la microscopie optique de la surrénale que l'ultra-structure du rein que nous avons rapportées dans le chapitre consacré aux résultats, ne comportent que de très discrètes modifications :

— en ce qui concerne la surrénale, celles qui ont pu être notées sont en rapport avec une hypertension qui, de par son apparition récente, n'a pu entraîner de profonds bouleversements ;

— sur le plan rénal, la rareté des remaniements observés, tant en ce qui concerne les glomérules, que l'appareil juxta-glomérulaire et le tissu interstitiel, permet d'éliminer une participation majeure du système rénal à la génèse de ces hypertensions.

2) **Rôle du sodium dans la régulation rénale de la tension artérielle.**

Vander et Miller (169) ont mis en évidence un contrôle par la quantité de sodium arrivant au tubule distal dans la région de la macula densa, de la sécrétion de rénine : en effet, après avoir clampé l'aorte ils observaient une hyperactivité rénine selon le processus étudié précédemment ; en induisant alors une natriurèse par les diurétiques osmotiques tout en maintenant la striction aortique, ils réduisaient la sécrétion de rénine aux valeurs de base.

Il semble donc qu'il existe un contrôle de l'activité rénine par l'apport de sodium au niveau de la macula densa : cependant les auteurs sont opposés quant au sens de ce contrôle et Maxwell (97) à l'inverse de Vander et Miller rapporte des augmentations de la sécrétion de rénine, parallèles à la perfusion de Cl Na hypertonique dans l'artère rénale.

Malgré donc la persistance de points obscurs, il existe un système de corrélation rénine angiotensine aldostérone, mais l'angiotensine s'il est un stimulus primaire, n'est pas

le seul et l'hyponatrémie, l'hyperkaliémie et l'ACTH sont également des stimuli directs et puissants de la sécrétion de l'aldostérone.

Par ailleurs, le système rénine angiotensine aldostérone n'est pas le seul système de régulation rénale de la tension artérielle et les expériences de Wardener (42) ont souligné le rôle de ce que l'on appelle « le troisième facteur » indépendant du taux de filtration glomérulaire et de l'activité minéralocorticoïde, et qui contribue à l'ajustement de la réabsorption tubulaire du sodium ; ce troisième facteur, considéré comme une hormone natriurétique provoquerait une diminution de réabsorption tubulaire du sodium au cours d'une surcharge sodée et serait tenu pour responsable du phénomène d'échappement au cours de l'administration prolongée de DOCA.

B. — **Facteur rénal anti-hypertenseur.**

Les différents auteurs qui ont été amenés à étudier les effets hypertenseurs de la DOCA ont remarqué que la néphrectomie unilatérale accélère et augmente les succès de l'hypertension ; il est certain que la diminution du parenchyme rénal entravant l'excrétion sodée, favorise un accroissement rapide de la rétention du sodium dans l'organisme : cette hypothèse est d'ailleurs confirmée par les expériences de Maulard et Cier (104) et de Hatt et coll. (75). Cependant Hall et Hall (68) ont montré que si on pratique dès le début de l'expérimentation la néphrectomie, l'hypertension apparaît plus lentement que chez les animaux entiers : l'hypertrophie rénale compensatrice controlatérale qui a alors le temps de se produire, peut concilier ces résultats apparemment contradictoires.

On a également invoqué l'existence rénale d'un facteur antihypertenseur : Friedman et Friedman (51) qui pratiquaient une néphrectomie bilatérale, aggravaient l'hypertension alors en voie de développement.

Plus intéressante est l'expérimentation de Gomez et coll. (64) qui en greffant un rein sain à des rats hypertendus par surcharge en DOCA et en sel, normalise la tension. Enfin Rosas et coll. (130), (131) ont mis en évidence dans le sang d'animaux différents un peptide appelé anéphrotensine, capable d'accroître la tension artérielle de l'animal néphrectomisé, et qui est en quantité supérieure chez l'animal néphrectomisé que chez l'animal entier. Le rein pourrait donc, en éliminant cet agent presseur, être antihypertenseur : cette fonction antipressive paraît être de nature endocrine d'après Meyer (106), car si l'on inhibe la fonction excrétrice du rein, cette hypertension rénoprive normalement observée chez l'animal binéphrectomisé, n'apparaît pas.

Ayant étudié les facteurs rénaux de la régulation de la pression sanguine et leurs corrélations avec les minéralocorticoïdes, il nous paraît intéressant dans un dernier paragraphe d'envisager quelques particularités propres à certains syndromes surréno-génitaux, et qui concernent la tension artérielle, les minéralocorticoïdes et le système rénine-angiotensine.

II. — APPLICATIONS des CORRELATIONS SURRENO-RENALES à QUELQUES SYNDROMES SURRENO-GENITAUX à TENSION ARTERIELLE ou BALANCE IONIQUE MODIFIEE.

A. — Déficits en 17 alpha-hydroxylase.

Nous avons vu dans le rappel concernant la stéroïdogénèse pathologique que cette forme est constamment hypertensive, sans perte de sel, mais qu'il existe deux formes biologiquement différentes, l'une avec hyper, l'autre avec hypo-aldostéronisme, alors que dans les deux cas on observe des accroissements de la corticostérone et de la DOC.

Dans ces deux formes, l'élévation tensionnelle est

liée à l'accroissement des minéralocorticoïdes puissants, tels que la corticostérone et la DOC.

L'aldostérone obéit à trois facteurs connus : l'hypersécrétion d'ACTH qui tend à accroître sa synthèse ; la natrémie qui dans ces syndromes est normale, donc n'est pas un facteur de stimulation dans le cas particulier ; enfin le système rénine angiotensine qui va réagir par une baisse de sécrétion à un accroissement tensionnel d'origine extra-rénale, donc qui va freiner la sécrétion d'aldostérone.

Le caractère dominant de l'un ou l'autre de ces facteurs contradictoires peut rendre compte de ces deux formes biologiques.

B. — **Blocage de la 21 hydroxylation : syndrome de Debré-Fibiger.**

Ce syndrome est caractérisé, comme nous l'avons vu, par une natriurie massive qui n'est pas compensée par une sécrétion d'aldostérone suffisante, alors que le système rénine-angiotensine montre une hyperactivité. Cette natriurie ne peut être expliquée seulement par un déficit en aldostérone, car, d'une part, celle-ci est à un taux légèrement inférieur à la normale, d'autre part, le test à l'angiotensine accroît sensiblement l'aldostéronurie. De même l'hypothèse d'un défaut d'angiotensine ne peut être retenu, en raison de l'hypertrophie de l'appareil juxta-glomérulaire, d'une part, et de la difficulté d'élever la tension artérielle de ces petits malades en utilisant des doses normalement suffisantes à cet effet d'angiotensine, ce qui prouve une hyperangiotensinémie préexistante d'autre part.

Nous sommes donc conduits à soupçonner le rôle natriurétique d'une hormone normale mais sécrétée en amont du blocage : cependant le 17 OH progestérone d'une part, et l'ACTH stimulatrice d'une hormone natriuritique d'autre part, ne peuvent être sérieusement incriminées comme nous l'avons vu dans le chapitre consacré à la stéroïdogénèse pathologique.

On est alors conduit à envisager deux sortes d'explications qui restent cependant hypothétiques :

1) - Dans la forme virilisante pure liée au blocage de la 21-hydroxylation, on a relevé des taux accrus d'aldostérone, cependant que les malades ne présentaient pas de désordres électrolytiques notables : on peut concevoir que dans cette forme, il y a mise en jeu de la voie secondaire de synthèse de l'aldostérone, ne passant pas par la 21-hydroxylation, la progestérone donnant la 11 beta hydroxyprogestérone, laquelle se transforme en aldostérone.

La sécrétion d'aldostérone répond ainsi aux incitations d'une part de l'hyperACTHémie, d'autre part, de l'hyperactivité du système rénine-angiotensine. Un troisième facteur de stimulation directe pourrait même intervenir et serait constitué par l'hyponatrémie due à la fuite sodée qu'entraîne la carence en DOC et en corticostérone, situés en aval du blocage enzymatique. La sécrétion accrue d'aldostérone serait donc ainsi capable de corriger les désordres électrolytiques liés à la carence des autres minéralocorticoïdes.

A l'opposé, dans le syndrome de Debré-Fibiger touchant les nouveaux-nés, la voie secondaire de synthèse de l'aldostérone ne serait pas mise en jeu et la sécrétion d'aldostérone perpétuellement stimulée par le système rénine-angiotensine et par l'hyperACTHémie serait quantitativement très insuffisante du fait de la carence plus ou moins sévère des précurseurs tels que la corticostérone et la désoxycorticostérone : le déficit de ces minéralocorticoïdes étant responsable de la fuite du sodium.

La réponse positive entraînée par la stimulation de la sécrétion d'aldostérone par l'angiotensine pourrait n'être que passagère, correspondant en une accélération des processus de synthèse de l'aldostérone à partir de précurseurs ; il serait intéressant de savoir si cette réponse est quantitativement identique lors de tests successifs, ou si l'on observe un épuisement rapide des possibilités de synthèse.

2) - Une autre hypothèse est également envisageable et concerne le rôle éventuel d'une hormone natriurétique dont nous avons déjà évoqué l'existence possible.

C. — **BLOCAGE de la 11 BETA-HYDROXYLATION.**

Nous ne reviendrons pas sur l'exposé clinique et biologique de ce type de syndrome que nous avons déjà largement évoqué tout au long de ce travail. Un point particulier retiendra cependant notre attention : nous avons vu précédemment que de nombreux auteurs rapportaient dans ce type de syndrome des chiffres d'aldostérone abaissés ; les travaux réalisés précédemment dans ce laboratoire par blocage de la 11 beta-hydroxylation par la métopirone nous ont également révélé des aldostéronuries très basses.

Cependant certains auteurs, tels Prader, De Lustscher, Denys, Harold et col. (71), (72) rapportent des chiffres d'aldostérone normaux ou supérieurs à la normale.

Quels que soient les résultats rapportés par les auteurs, dans ce type de blocage enzymatique la sécrétion d'aldostérone répond :

— d'une part à l'hyperACTHémie responsable du syndrome d'hyperplasie de la surrénale ;

— d'autre part à l'hypernatrémie caractéristique de ces syndromes et liée à l'accumulation de DOC.

— Enfin à l'hypertension quand elle existe, qui provoque une hypoactivité rénine angiotensine.

Le premier facteur est un facteur de stimulation sécrétoire. Les deux autres facteurs qui, comme nous l'avons vu tout au long de cette étude, sont étroitement liés, tendent à réduire la sécrétion d'aldostérone.

Deux explications sont donc possibles pour rendre compte de ces divergences dans les quantités d'aldostérone sécrétées.

1) ou bien le syndrome ne s'accompagne pas d'hypertension, c'est le cas de blocages moyens, pour des raisons que nous avons envisagées dans les chapitres précédents. Dès lors, le facteur de stimulation l'emporte dans la mesure où la voie secondaire de synthèse est mise en jeu, et où la voie directe est partiellement possible.

2) ou bien l'hypertension existe, et c'est le cas le plus fréquent, qui correspond comme nous l'avons vu, aux blocages complets.

Les stimuli, d'origine rénale, étant eux-mêmes déprimés, entraînent une mise au repos de l'aldostéronosynthèse que ne compense que très partiellement la voie secondaire, la voie primaire de synthèse étant impossible du fait du blocage complet.

Il pourrait donc être intéressant dans ces syndromes d'effectuer systématiquement des évaluations quantitatives de l'aldostérone et de voir si les chiffres ainsi trouvés sont en corrélation avec les variations de la tension artérielle.

CONCLUSIONS

La diversité et le caractère parfois paradoxal des modifications de la tension artérielle et de la balance électrolytique qu'on observe dans un certain nombre de syndromes d'hyperplasie congénitale des surrénales nous ont conduit à entreprendre une étude sur le rôle respectif et comparatif dans ces variations de produits tels que la désoxycorticostérone et le Composé S de Reichstein, également présents à des taux très supérieurs à la normale dans les blocages de la 11 beta-hydroxylation.

C'est ainsi que leur administration à deux séries de chiots, à raison de 50 mg de produit brut, chaque jour, prolongée pendant 6 semaines, nous a conduits à plusieurs constatations et conclusions :

1) - Le Composé S et la DOCA entraînent une élévation progressive et continue de la pression systolique des chiots traités ; si l'action de ces deux produits est qualitativement identique, elle est quantitativement très inférieure en ce qui concerne le Composé S, bien que l'élévation de la maxima engendrée par son administration est suffisante pour être soulignée.

2) - De façon parallèle, la DOCA est responsable de modifications électrolytiques portant principalement sur le capital sodé plasmatique, qui est nettement accru à la phase initiale du traitement, mais revient à des chiffres proches de la normale en fin d'expérimentation. La kaliémie des chiots traités par ce même produit subit des variations identiques mais en sens contraire, avec toutes les conséquences sur la contraction musculaire que peut entraîner une carence potassique plasmatique.

Les modifications électrolytiques liées à l'administration du Composé S sont peu importantes en ce qui concerne le sodium, plus nettes en ce qui concerne la kaliémie qui subit une réduction passagère.

3) - Le rôle des modifications électrolytiques et, en particulier, de la natrémie est tout à fait fondamental en ce qui concerne la génèse de l'hypertension, le cortex surrénal ne jouant qu'un rôle de facilitation de la rétention sodée ainsi induite : cette importance du sel dans l'élévation des pressions systoliques n'est sans doute pas l'apanage exclusif des hypertensions corticosurrénaliennes, mais elle ne les résume cependant pas toutes.

Nous avons également étudié le rôle particulier du rein dans ces modifications et considéré au regard, d'une part de l'aldostéronurie dont la sécrétion est en partie liée au système rénine-angiotensine, d'autre part de l'aspect microscopique de la zone juxta-glomérulaire qu'il se comporte comme réactionnel à une hypertension venue d'ailleurs, mais dont il n'est pas responsable, même s'il peut jouer un rôle de facilitation.

4) L'application de cet ensemble de données aux syndromes surréno-génitaux nous montre que la DOCA se révèle constamment hypertensive, si toutefois elle est présente à à un taux très supérieur à la normale chez les malades, car elle doit dans un premier temps compenser la carence d'autres produits à action minéralocorticoïde ; d'autre part, un apport sodé massif est indispensable pour que la DOCA se révèle hypertensive par l'intermédiaire de la rétention salée ; le degré de déficit enzymatique enfin, est important, car il conditionne d'une part le taux de DOCA et de Composé S, d'autre part le taux de cortisol, terme ultime de la stéroïdogénèse dont on connaît, associé à la DOCA, le rôle antihypertenseur.

*
* *

Cette étude, qui est un essai de contribution à l'approfondissement de problèmes propres aux hypercorticismes

surrénaliens nous suggère que seule une investigation biologique utilisant en plus des dosages classiques l'évaluation systématique du prégnantriol, du prégnantétrol et de l'aldostérone, mais également tous les tests dynamiques permettra d'une part de localiser très électivement chaque blocage enzymatique, et d'autre part, d'en évaluer le degré avec précision, réalisant ainsi une approche étiopathogénique de plus en plus étroite de ces syndromes.

Vu et permis d'imprimer.

TOULOUSE le 12 Mars 1970,

Le Président de Thèse,

M. SENDRAIL

Pour le Doyen,
Président du Conseil
Transitoire de Gestion,

L'Assesseur,

MONNIER

BIBLIOGRAPHIE

1. AUGUST (J. T.), NELSON (D. H.) et THORN (G. W). — Response of normal subjets to large amounts of aldosterone. — J. Clin. Invest. 1958, **37**, 1549.
2. AZERAD (E.) and LUBETZKI (J.). — Biochimie des hormones. — Encycl. Med. Chir. 10.001-B-50.
3. BAISSET (A.), DOUSTE-BLAZY (L.) et MONTASTRUC (P.). — Diabète insipide expérimental et surrénalectomie totale. — C. R. Soc. Biol. 1955, **149**, 193-6.
4. BELAUBE (J.). — A propos de quelques accidents hypertensifs de l'acétate de desoxycorticostérone. — Thèse Med. Bordeaux 1952 N° 11.
5. BENDA (L.), RISSEL (E.), SCHOLDA (R.) and SCHOLDA (G.). — Klinishe und experimentalle Unter suchungen über die Wirkung der Substanz « S » nach Reichstein. — Acta. Endocrinol. 1954, **15**, 236.
6. BIRKE (G. E.), DICZFALUSY (L. O.), PLANTIN (H.), ROBBE and WESTMAN (A.). — A familial congenital hyperplasia of the adrenal cortex. — Acta Endocrinol. 1958, **29**, 55.
7. BOHR (D. F.), BRODIE (D. C.) et CHEU (D. H.) — Effect of electrolytes on arterial muscle contraction. — Circulation 1958, **17**, 746.
8. BOURGUET (J.) et DEBAUCHE (R.). — Influence de la desoxycorticostérone sur l'action antidiurétique de la pituitrine. C. R. Soc. Biol. 1957, **151**, 402-5.
9. BRAUN-MENENDEZ (E.) et LEAL PRADO (J.). — Effecto de la concentracion de proteina y de cloruro de sodio en la dieta sobre la accion de la desoxicorticosterona in ratas. — Rev. Soc. Arg. Biol. 1950, **26**, 188-204.
10. BRAUN-MENENDEZ (E.) et MARTINEZ (C.). — Aumento del volumen sanguineo y del liquido extra-cellular en rats diabeticas e hipertensas. — Rev. Soc. Arg. Biol. 1949, **25**, 168-77.
11. BRICAIRE (H.), AUBERT (P.), BATRINOS (M.) et DESCHAMPS (H.). — Hypertension artérielle au cours de la madie d'Addison traitée par la cortisone. — Annales Endocr. 1963, **24**, 477.

12. BRICAIRE (H.), AUBERT (P.) et LAUDAT (P.). — Les hyperplasies congénitales des surrénales par trouble de la 11 beta-hydroxylation. — Presse Médicale 1963, **71**, 265.

13. BRICAIRE (H.), LEPRAT (J.) et LUTON (J. P.) — Aspects cliniques des troubles enzymatiques congénitaux de la corticosurrénale. — In Colloque d'Endocrinologie 1965, un vol. Masson, édit. 175-204.

14. CAMACHO (A. M.) and MIGEON (C. J.). — Testoterone excretion and production rate in normal adults and in patients with congenital adrenal hyperplasia. — J. Clin. Endocr. 1966, **26**, 893.

15. CHAPTAL (J. R. J.), CRISTOL (P.) and BONNET (H.). — Increase in plasma of urinary 17 OHCS in case of congenital hyperplasia without arterial HTA. Identification of hormonal steroïds related to a deficiency of 11 beta-hydroxylase. — Ann. Endocrinol. Paris 1959, **20**, 323.

16. CHKILI (T.). — Recherches expérimentales sur l'inhibition prolongée de la 11 beta-hydroxylation. — Thèse Med. Toulouse 1968 N° 147.

17. CIER (J. F.), BESSON (J.) et CHAMBON (R.). — La pénétration intra-cellulaire du sodium dans l'hypertension expérimentale par surcharge du régime en chlorure de sodium chez le rat. — C. R. Soc. Biol. 1963, **157**, 307.

18. CIER (J. F.), CHAMBON (R.) et RIGAUD (P.). — La pénétration intra-cellulaire du sodium dans l'hypertension à la desoxycorticostérone chez le rat. — C. R. Soc. Biol. 1959, **153**, 1392-5.

19. CIER (J. F.) et HOUDAS (Y.). — Corticosurrénale et hypertension artérielle. — Presse Médicale 1954, 1209, **62.**

20. CIER (J.F.) et KLEPPING (J.) — Les résines d'absorption cationiques dans l'hypertension par la desoxycorticostérone — Patho. Biol. 1957, **33**, 1405.

21. CIER (J. F.), KLEPPING (J.) et ESCOUSSE (A.). — Les résines échangeuses d'ions dans l'hypertension par ischémie rénale chez le rat. — C. R. Soc. Biol. 1958, **152**, 1150.

22. CLEGHORN (R. A.), FOWLER (J. L. A.), WENZEL (J. S.) et CLARKE (A. P. W.) — The desoxycorticosterone acetate requirement of adrenalectomised dog. — Endoc. 1941, **29**, 535-44.

23 CLINTON (M.) et THORN (G. W.) — Effect of synthetic desoxycorticosterone acetate therapy on plasma volume and electrolyte balance in normal dogs. — Science 1942, **96**, 343

24. CLINTON (M.) et THORN (G. W.). — Effect of desoxycorticosterone acetate administration on plasma volume and electrolyte balance of human subjets. — Bull. Johns Hopkins Hosp. 1943, **62**, 255.

25. COLE (D. F.). — The action of desoxycortiscosterone acetate and of dietary sodium and potassium on skeletal muscle electrolytes in adrenalectomised rats. — Acta Endoc. 1953, **14**, 245-53.

26. CONN (J. W.). — Primary aldosteronism, new clinical syndrome. — J. Lab. Clin. Med. 1955, **45**, 3-17.

27. CONN (J. W.), KOPF (R. F.) et NESBIT (R. M.). — Primary aldosteronism : present evaluation of its clinical characteristics and of the result of surgery. — Aldosterone Symposium, Prague 1963. — Blackwell, Oxford 1964, p. 327.

28 CONWAY (E. J.) et HINGERTY (D.). — Relation between potassium and sodium levels in mammalian muscle and blood plasma. — Biochem J. 1948, **42**, 372-6.

29. CONWAY (E. J.) et HINGERTY (D.). — A comparaison of the effects of cortison and desoxycorticosterone on various aspects of organic and in organic metabolism. — Biochem J. 1953. **55**, 447-54.

30. COPPAGE (W. S. Jr.), ISLAND (D.), SMITH (M.) and LIDDLE (G. W.) — Inhibition of aldosterone secretion and modification of electrolyte excretion in man by a chemical inhibitor of 11 beta-hydroxylation. — J. Clin Invest. 38, 2101.

31, CRANE (W. A.) et INGLE (D. J.). — Pathogenic effects of salt loading in the presence and absence of the adrenal glands. — Endocrinology 1959, **65**, 693.

32. DAHL (L. K.). — Possible role of salt intake in the development of essential hypertension. — Essential hypertension, an International Symposium (Springer-Verlag) 1960.

33. DAHL (L. K.). — Effects of chronic salt excess feeding. Induction of selt sustaining hypertension in rats. — J. Exp. Med. 1961, **114**, 231.

34. DAHL (L. K.) et SCHACKOW (E.). — Effects of chronic excess salt ingestion ; experimental hypertension in the rat. Canad. Med. Assoc. J. 1964, **90**, 155.

35. DANIEL (E. E.) et DANIEL (B. N.). — Effect of maturity and desoxycorticosterone induced hypertension on tissue electrolytes. — Am. J. Physiol. 1955, **182**, 567-71.

36 DAVIS (A. K.), BASS (A. C.) et OVERMAN (R. R.). — Comparative effects of cortisone and DOCA on ionic balance and fluid volume of normal and adrenalectomized dogs. — Am. J. Physiol. 1951, **116**, 493-503.

37 DAVIS (J. O.), HARTROFT (P. H.), TITUS (E. O.), CARPENTER (C. C. J.), AYERS (C. R.) et SPIEGEL (H. E.). — The role of the renin-angiotensin system in the control of aldosteron secretion. — J. Clin. Invest. 1962, **41**, 378.

38 DAVIS (W. D.), SEGALOFF (A.), JACOB (W.) et CALLAHAN J. B.). — Further studies on effects of desoxycorticosterone

acetate in experimental hypertension. — J. Lab. Clin. Med. 1949, **34**, 1595.

39. DEGENHART (H. J.), VISSER (H.), WILMINK (R.) et CROUGH (W.). — Le taux de production de l'aldostérone et de l'hydrocortisone chez des nourrissons et des enfants atteints d'hyperplasie congénitale des surrénales. — Acta Endocr. 1965, **48**, **587** et **49**, 35.

40. DEGENNES (L.), DESCHAMPS (M.), BRICAIRE (H.) et MATTHIEU DE FOSSEY (B.). — Hypertension artérielle au cours du traitement de la maladie d'Addison par l'acétate de desoxycorticostérone.. — Annales Endocr. 1952, **13**, 314.

41. DENTON (D. A.). — Evolutionary aspect of the emergence of aldosterone secretion and salt appetite. — Physiol. Riews 1965, **45**, 245.

42. DE WARDENER (H. E.), MILLS (I. H.), CLAPHAM (W. F.) et HAYTER (C. J.). — Studies on the efferent mechanism of sodium diuresis which follows the administration of intravenous saline in the dog. — Clin. Science 1961, **21**, 249.

43. DICKINSON (C. I.) et LAWRENCE (J. R.). — A slowly developing pressor response to small concentrations of angiotensin. — Lancet 1963, **1**, 1354.

44. DOUGLAS (B. H.), GUYTON (A. C.), LANGSTON (J. B.) et BISHOP (V. S.). — Hypertension caused by salt loading : fluide volume and tissue pressure changes. — Am. J. Physiol. 1964, **207**, 669.

45. DYRENFURTH (I.), SYBUSKI (S.), NOTCHEV (V.), BEC (J. C.) and VENNING (E. H.). — J. Clin. Endocrinol. 1958, **18**, 391.

46. EBERLEIN (W. R.) et BONGIOVANNI (A. M.). — Congenital adrenal hyperplasia with hypertension ; unusual steroïd pattern in blood and urine. — J. Clin. Endocr. Metab. 1955, **15** 1531.

47. FERREBEE (J. W.), PARKER (D.), CARNES (W. H.), GERITY (M. K.), ATCHLEY (D. W.) et LOEB (R. F.). — Certain effects of desoxycorticosterone. The devolpment of « diabetes insipidus » and replacement of muscle potassium by sodium in normal dogs. — Am. J. Physiol. 1941, **135**, 230-7.

48. FINKELSTEIN (M.), FORCHIELLI (E.) and DORFMAN (R. I.). — Estimation of testosterone in human plasma. — J. Clin. Endocrinol. — 1961, **98**, 21.

49. FREGLY (M. J.). — Production of hypertension in adrenalectromized rats given hypertonic salt solution to drink. — Endocrinology 1960, **66**, 240.

50. FRIEDMAN (S. M.) et FRIEDMAN (C. L.). — Observation on the role of rat Kidney in hypertension caused by desoxycorticosterone. — J. Exp. Med. 1949, **89**, 631.

51. FRIEDMAN (S. M.) et FRIEDMAN (C L.). — Effects of ions on vascular smooth muscle. — Handbook of Physiology, Circulation (II) 1963.

52. FROMENT (A.). — Contribution à l'étude des perturbations hydro-électrolytiques au cours de l'hypertension par surcharge en sel et en désoxycorticostérone chez le rat. — Thèse Med. Lyon 1964, N° 119.

53. GAGLIO (M.), MAZZONE (O.) et MODICA (G.). — Modificazione del potassio eritrocitario indotte dal desossicortiscosterone e dal cortisone. — Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 1957, **33**, 382-4.

54. GANDY (H. M.), KEUTMANN (E. H.) and IZZO (A. J.). — Characterization of metabolites of cortisol, compound S and DOC from a normotensive patient with adreno-genital syndrome. — J. Clin. Invest. 1960, **39**, 364.

55. GAUDINO (M.) et LEVITT (M. F.). — Influence of adrenal cortex on body water distribution and renal function. — J. Clin. Invest. 1949, **28**, 187-97.

56. GAUNT (R.) et BIRNIE (J. M.). — Hormones and body water. — C. Thomas Publisher. Sprinfield USA 1951.

57. GEPTS (W.). — Lésions de myocardite, de périartérite et de pancréatite provoquées chez les rats soumis à un régime surchargé de chlorure de sodium. — Cr. Soc. Biol. 1952, **146**, 307-9

58. GERSH (I.) and GROLLMAN (A.). — Kidney function in adrenal corticoïd insufficiency. — Amer. J. Physiol. 1939, **125**, 66.

59. GILBERT-DREYFUS, REBOUL et ZARA. — Syndrome androgénétique pur chez une jeune fille. — Soc. Med. Hôp. Paris 1950, **15-16**, 695.

60. GOLDBLATT (H.), LYNCH (J.), HANZAL (R. F.) et SUMMERVILLE (W. W.). — Studies on experimental hypertension I. The production of persistant elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. — J. Exper. Med. 1934, **59**, 347.

61. GOLDMANN (A. S.). — Prevention of anatomic defects in congenital adrenal hyperplasia produced by estradiol 17 beta in rats. — J. Clin. Endocr. 1969, **29**, 30.

62. GOLDMANN (AS.) and WINTER. — Activities of various stéroïdogenic enzymes in two forms of experimental adrenal hyperplasia. — J. Clin. Endocr. Déc. 1967, **27** N° 12, 1717.

63. GOLDSMITH (O.), SOLOMON (D. H.) and HORTON (R.). — Hypogonadism and mineralocorticoïd excess. The 17 hydroxylase deficiency syndrom. — New England J. Med. 1967, **277**, 673.

64. GOMEZ (A.), HOOBLER (W.) et BLAQUIER (P.). — Effect of addition and removal of a Kidney transplant in renal and

adrenocortical hypertensive rats. — Circul. Research 1960, **8**, 464.

65. GREEN (D. M.), REYNOLDS (T. B.) et GIRERD (R. J.). — Effects of diet, salt intake and salt loading on tissue sodium concentration and turnover. — Am. J. Physiol. 1955, **181**, 97-104.
66. GREEN (D. M.), REYNOLDS (T. B.) et GIRERD (R. J.). — Mechanisms of desoxycorticosterone action. Effects on tissue sodium concentration. — Am. J. Physiol. 1955, **181**, 105-113.
67. GROSS (F.), LOUSTALOT (P.) et MEIER (R.). — Production of experimental hypertension by aldosterone. — Acta Endocrinol. 1957, **26**, 417.
68. HALL (C. E.) et HALL (O.) — Relative resistance to the hypertensive effects of desoxycorticosterone during active phase of renal compensatory hypertrophy. — Am. J. Physiol. 1958, **194**, 236.
69. HALL (C. E.), HALL (O.) and MAC CLESKEY. — Study of comparative activities of DOC and Reichstein S compound. — Acta Endoc. 1952, **9**, 199.
70. HARKNESS (D. M.), MUNTWYLER (E.), MAUTZ (F. R.) et MELIORS (R. C.). — Electrolyte and water exchange between skeletal muscle « available (thiocyanate fluid » and plasma in the dog following the administration of desoxycorticosterone acetate. — J. Lab. Clin. Med. 1943, **28**, 307-13.
71. HAROLD-LEVY, CHA (C. H.) and CARLO (J. J.). — The inhibition by metopirone of 11 beta and 19 hydroxylations of 11 desoxycortisol in bovin adrenal perfusion. — Stéroïds 1965, Mars, 327.
72. HAROLD-LEVY, CHA (C. H.) and CARLO (J. J.). — The selective inhibition by metopirone of 11 beta hydroxylation by glandular perfusion of bovin hydroxyprogesterone. — Stéroïds 1965, Mars, 337.
73. HARRISON (H. E.) and DARROW (D. C.). — Distribution of body water electrolytes in adrenal insufficiency. — J. Clin. Invest. 1938, **17**, 77.
74. HARTROFT (P. M.), NEWMARK (L. N.) et PITCOCK (J. A.) — Relationship of renal juxtaglomerular cells to sodium intake, adrenal cortex and hypertension. — Hypertension. Philadelphia 1969. - Ed. by J. Moyer, W. B. Saunders C°.
75. HATT (P. Y.), PERCHERON (F.), ALLAIRE (Y.), KERNEC (H.) LAFON (Y.) et ROQUES (B.). — Contribution de la microscopie électronique à l'étude du mécanisme de l'hypertension artérielle expérimentale d'origine rénale : le rein dans la surcharge en DOC chez le rat. — Patho. Biol. 1963, **11**, 417.
76. HAYANO (M.). SABA (N.), DORFMAN (R. I.) and HECHTER (O.). — Recent. propr. Hormones res. 1954. **12**.
77. HEGNAUER (A. H.). — The effect of a low potassium diet and of desoxycorticosterone acetate on the cation content

of rat erythrocytes and muscle. — J. Biol. Chem. 1943, 150, 353-7.

78. HENI (F.). — Wirkung des desoxycorticosterons auf den Salz - und wasser - haushalt. — Z. Ges. Exp. Med. 1941, **108**, 427-39.

79. HUME (D. M.) and NELSON (W. D.). — Corticostéroïds secretion in the adrenal veinous blood of the hypophysectomized dog as an assay for ACTH. — Endocrinology 1955, **57**, 184.

80. JAYLE (M. F.). — Dosage des stéroïdes hormonaux : T. I. — Masson édit., Paris 1961.

81. JAYLE (M. F.). — Dosage des stéroïdes hormonaux : T. II. — Masson édit., Paris 1961.

82. KNOWLTON (A. I.), LOEB (E. N.), STOERK (H. C.), WHITE (J. P.) et HEFFERMAN (J. F.). — Induction of arterial hypertension in normal and adrenalectomized rats given cortisone acetate. — J. Exp. Med. 1952, **96**, 187.

83. KOLETSKY (S.). — Pathogenis of experimental hypertension induced by salt. — Amer. J. Cardiol. 1961, **8**, 576.

84. KÖRENMAN (S. G.), KIRSCHNER (M. A.) and LIPSETT (M. B.) — Testosterone production in normal women and women with Stein-Leventhal's syndrom on idiopathic hirsutism (non publié, rapporté par Mortimer et coll.). — Jama, 1964, 140.

85. KUHLMANN (D.), RAGAN (C.), FERREBEE (J. W.), KATCHLEY (D. W.) et LOEB (R. F.). — Toxic effects of desoxycorticosteron esters in dogs. — Science 1939, **90**, 496-7.

86. KYSER (F. A.), TELOH (H.) et SUTTON (G. C.). — The effect of digitalin and desoxycorticosterone acetate administration upon intra-cellular potassium ion concentration. — J. Lab. Clin. Med. 1959, **53**, 216-9.

87. LARAGH (J. H.), ULICK (S.), JANUSZEWICZ (V.), DEMING (A. B.), KELLY (W. G.) et LIEBERMAN (S.). — Aldosterone secretion and primary and malignant hypertension. — J. Clin. Invest. 1960, **39**, 1091.

88. LARAMORE (D. C.) et GROLLMANN (A.). — Water and electrolyte content of tissues in normal and hypertensive rats. — Am. J. Physiol. 1950, **161**, 278-82.

89. LEDINGHAM (J. M.) et COHEN (R. D.). — Circulatory changes during the reversal of experimental hypertension. — Clin. Sci. 1962, **22**, 69.

90. LEDINGHAM (J. M.) et COHEN (R. D.). — Correspondance revue Lancet 1963, **1**, 887.

91. LEDINGHAM (J. M.) et COHEN (R. D.). — Changes in the extra cellular fluid volum and cardiac output during the development of experimental renal hypertension. — Canad. Med. Assoc. J. 1964, **90**, 292.

92. LEDINGHAM (J. M.) et DAHL (L. K.). — The role of the heart in the pathogenis of renal hypertension. — Lancet 1963, **2**, 979.

93. LINVAL. — Les syndromes musculaires de l'insuffisance surrénale lente et de son traitement par l'acetate de désoxycorticostérone. — Thèse Med. Bordeaux 1952 N° 37.

94. LOEB (R. F.). — Effect of sodium chloride in treatment of a patient with Addison's disease. — Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1933, **30**, 308.

95. LOEB (R. F.), ATCHLEY (D. W.), FERREBEE (J. W.) et RAGAN (C.). — Observations on the effect of desoxycorticosterone esters and progesterone in patients with Addison's disease. — Trans. Ass. Am. Phys. 1939, **54**, 285-96.

96. LUFT (R.) et SJOGREN (B.). — Metabolic studies with desoxycorticosterone acetate. — Acta Endoc. 1959, **10**, 49-65.

97. LUPU (A. N.), WHITE (F. N.) et MAXWELL (M. H.). — Intra renal mechanism of renin secretion I. Infusion of hypertonic NaCl into the renal artery. — Rapporté par MAXWELL. — Presse Médicale 1969, **77**, 55.

98. MAC CUBBIN (J. W.), DE MOURA (R. S.), PAGE (I. H.) et OLMSTED (F.) — Arterial hypertension elicited by subpressor amounts of angiotensin. — Science 1965, **149**, 1394.

99. MAC CULLAGH (E. P.) et RYAN (E. J.) — The use of desoxycorticosterone acetate in Addison's disease. — J. Am. Med Ass. 1940, **114**, 2530-7.

100. MAFFI (G.) et BIANCHI (G.). — Effetti del 9-fluoro prednisolone e di altri steroli sul contenuto in Na K e glicogeno des diaframma isolato di ratto a riposo. — Arch. Inter. Pharm. 1958, **117**, 30-43.

101. MASSON (G. M. C.). — Release of renal pressor substance during experimental hypertension. — Hypertension. Recent Advances. The second Hahnemann symposium on hypertensive disease. — Lea et Febiger, Philadelphia 1961, p. 127.

102. MASSON (G. M. C.), CORCORAN (A. C.) et PAGE (I. H.). — Comparative activities of 17 hydroxy-11-desoxycorticosterone and 11-desoxycorticosterone. — Endocrinology 1950, **46**, 441.

103. MASSON (G. M. C.), CORCORAN (A. C.) et PAGE (I. H.). — Desoxycorticosterone and progesterone in genesis of experimental toxemia of pregnancy. — J. Lab. Clin. Med. 1951, **38**, 926-7.

104. MAULARD (C.) et CIER (J. F.). — Evolution de la fonction rénale au cours du développement de l'hypertrophie compensatrice après néphrectomie unilatérale. — C. R. Soc. Biol 1961, **155**, 811.

105. MAXWELL (M. H.). — Sodium et hypertension artérielle. — Presse Médicale 1969, **77**, 20.

106. MEYER (P.), LAGRUE (G.) et MILLIEZ (P.). — La fonction antihypertensive du rein. — Patho. Biol. 1965, **13**, 1044.

107. MIALHE-VOLOSS (C.) et KOCH (B.). — Effet de l'hormone corticotrope et de la vasopressine sur la sécrétion in vitro de la surrénale du rat. — Ann. Endocrinol. Paris 1962, **23**, 737.

108. MIGEON (C. J.) et BEAULIEU (E. E.). — Hyperplasie congénitale des surrénales. Etude biologique. — In colloque d'Endocrinologie 1965, un vol. — Masson édit. **153**, 174.

109. MILLS (I. N.) and BROOKS (R. V.). — Hirsutism associated with testosterone producing ovarian cyst. — Proc. Roy. Soc. Med. London 1959, **52**, 1051.

110. MIURA (K.) and al. — A case of glucocorticoïd responsive hyperaldosteronism. — J. Clin. Endocr. 1968, **28**, 1807.

111. MONTASTRUC (P.). — Contribution à l'étude de la régulation hormonale du métabolisme de l'eau. — Thèse Med. Toulouse 1954, N° 99.

112. MUCIO (G.), ANDREOZZI (G.) et GESI (V.). — Ipertensione arteriosa sperimentale nel ratto albino. Contenuto in sodio del tissuti e comportamento della pressione arteriosa, del peso, della assunzione di liquidi e della diuresi negli animali resi ipertesi. — Bol. Soc. Ital. Biol. Sper. 1954, **30**, 933-6.

113. MULROW (P. J.) et GANONG (W. F.) — Stimulation of aldosterone secretion by angiotensin II. — Yale J. Biol. Med. 1961, **33**, 386.

114. MUNTWYLER (E.) et GRIFFIN (G. E.). — Effect of potassium on electrolytes of Rat plasma and muscle. — J. Biol. Chem. 1951, **193**, 563-73.

115. MUNTWYLER (E.), GRIFFIN (G. E.), SAMUELSEN (G. S.) et GRIFFITH (L. G.). — The relation of the electrolyte composition of plasma and skeletal muscle. — J. Biol. Chem. 1950, **185**, 525-36.

116. NAEGELI (H.). — Le rôle du potassium dans le métabolisme de l'eau et des électrolytes. Contribution à l'étude des effets de la désoxycorticostérone sur les échanges du potassium. — Thèse Med. Bordeaux 1953, N° 2123.

117. NEHER (R.) and WETTSTEIN (A.). — Physiochemical estimation of aldosterone in urin. — J. Clin. Invest. 1956, **35**, 800.

118. NEW (M. I.) and PETERSON (R. E.). — A new form of congenital adrenal hyperplasia. — J. Clin. Endocr. 1967, **27**, 300.

119. OVERMAN (R. R.). — Sodium, potassium and chloride alterations in disease. — Physiol. Rev. 1951, **31**, 285-311.

120. PARVIAIENEN (S.), SOIVA (K.) et EHRENROOT (C. A.). — On the effect of desoxycorticosterone and sodium chloride treatment on the electrolyte content of the brain and muscle and on the glycogen content of the liver, muscle and uterus

in pregnant rabbit. — Ann. Chir. Gyn. Fenn. 1950, **39**, Sup. 5-19.

121. PERERA (G. A.). — Effect of continued desoxycorticosterone administration in hypertensive subjects. — Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1948, **68**, 48-50.

122. PERERA (G. A.), KNOWLTON (A. I.), LOWELL (A.) et LOEB (R. F.). — Effect of desoxycorticosterone acetate on the blood pressure of man. — J. A. M. A. 1944, **125**, 1030.

123. PRIOR (I. A. M.), EVANS (J. G.), HARVEY (H. P. B.), DAVIDSON (F.) et LINDSEY (M.). — Sodium intake and blood pressure in two polynesian populations. — New England J. Med. 1968, **279**, 515.

124. RAKOFF (A. E.), PASCHKIS (K. E.) and CANTAROW (A.). — A typical response of the rabbit to desoxycorticosterone acetate. — Science 1942, **96**, 322.

125. RAPPAPORT (R.), SEBAOUN (J.), MODAI (J.), DRAY (F.) et GILBERT-DREYFUS. — Exploration de la fonction corticotrope de l'antehypophyse par le dosage des corticoïdes plasmatiques au cours de la perfusion d'extraits post-hypophysaires. — Ann Endocrinol. Paris 1963, **24**, 445.

126. REMINGTON (J. W.), PARKINS (W. M.), SWINGLE (W. W.) et DRILL (V. A.). — Efficacity of desoxycorticosterone acetate as replacement therapy in adrenalectomized dogs. — Endoc. 1941, **29**, 115-25.

127. RICHTER (C. P.). — Sodium chloride and dextrose appetite of untreated and treated adrenalectomized rats. — Endocrinology 1941, **29**, 115-25.

128. RIGAUD (J. P.). — Déséquilibres électrolytiques dans l'hypertension artérielle expérimentale par la DOCA. — Thèse Med. Lyon 1960, N° 102.

129. RODBARD (S.) and FREED (S. C.). — The effects of DOCA on the blood pressure of the dog. — Endocrinology 1942, **30**, 365.

130. ROSAS (R.). — Vaso active peptides and substrates and their relation to protein handling by the kidney. — Circul. Research 1963, **12**, 573.

131. ROSAS (R.) et CROXATTO (H.). — Vaso active substances in blood and urine of DCH hypertensive rats. — Circul. Research 1962, **10**, 880.

132. ROWINSKI (P.), DE MURO (P.) et MANUNTA (G.) — Iperrelation to protein handling by the kidney. — Circul. Resesso. — Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 1951, **27**, 37-8.

133. SAFFRAN (M.), SCHALLY (A. V.) and BENFEY (B. G.). — Stimulation on the release of corticotrophin from adenohypophysie by a neuro hypophysal factor. — Endocrinology 1955, **57**, 439.

134. SAPIRSTEIN (L. A.), BRANDT (W. L.) et DRURY (D. R.) — Production of hypertension in the rat by substituting hypertonic sodium chloride solution for drinking water. — Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1950, **73**, 82-5.

135. SAVARD (K.) and al. — Formation of androgen by human arrhenoblastoma tissue in vitro. — J. Clin. Endocrinol. 1961, **21**, 165.

136. SCHATZMANN (H. J.). — Die wirkung von desoxycorticosteron auf den aktiven katione austausch an rattenblutzellen. — Experientia 1954, **10**, 189-90.

137. SELYE (H.). — Production of hypertension and hyalinosis by desoxocortisone. — Brit. Med. J. 1950, **1**, 203.

138. SELYE (H.), HALL (C. E.) and ROWLEY (E. M.). — Malignent hypertension produced by treatment with desoxycorticosterone acetate and sodium chloride. — Canad. M. A. J. 1943, **49**, 88.

139. SELYE (H.), MINTZBERG (J.) et ROWLEY (E. M.). — Effects of various electrolytes upon the toxicity of desoxycortiscosterone acetate. — J. Pharm. Exp. Therap. 1945, **85**, 42-54.

140. SELYE (H.), STONE (H.), TIMIRAS (P. S.) et SCHAFFENBURG (C.). — Influence of sodium chloride upon the actions of desoxycorticosterone acetate. — Am. Heart. J. 1949, **37**, 1009-16.

141. SENDRAIL (M.), GLEIZES (L.), SENDRAIL-PESQUÉ (M.), CHKILI (T.), FABRE (M. T.) et VASSAL (D.). — Essai de blocage chronique expérimental de l'hormonosynthèse corticosurrénale au cours de la croissance. — Path. Biol. 1969, **17**, 21-22, 939-951.

142. SENDRAIL (M.), GLEIZES (L.), SENDRAIL-PESQUÉ (M.), CHKILI (T.), FABRE (M. T.) et VASSAL (D.). — Recherches expérimentales sur l'inhibition prolongée et précoce de la 11 beta hydroxylation. — Actualités Endocrinologiques - Expansion Scient. Paris 1969, 127-142.

143. SERINGE (P.), BACH (C.), PLAINFOSSÉ (B.) et DESPRES (P.). — Etudes sur le syndrome de Debré-Fibiger. — Ann. Endocr. Nov.-Dec. 1965, **25** N° 6, 817-23 - Sem. Hôp. (Ann. de Ped.) : 2 mars 1966, **42**, 15 N° 11.

144. SHERWOOD JONES (E.). — Cellular electrolytes and adrenalstéroïds. — Nature 1955, **176**, 269.

145. SHERWOOD JONES (E.) — An in vitro action of desoxycorticosterone on red cell electrolytes. — Experientia 1958, **14**, 72-3.

146. SJOGREN (B.). — Changes in total body sodium and potassium during prolonged administration of cortisone and desoxycorticosterone acetate. — Acta Endoc. 1952, **10**, 40-8.

147. SKELTON (F. R.). — Experimental hypertensive vascular disease in the rat. A histopathologic study of the lesions produced by methylandrostenediol and DOCA. — Arch. Path. 1955, **60**, 190.

148. SKELTON (F. R.). — A study of the natural history of adrenal regeneration hypertension. — Circul. Research. 1959, **7**, 107.

149. SKELTON (F. R.). — Increased sensitivity to corticosterone as a possible factor in the development of adrenal regeneration hypertension. — Circul. Research 1960, **8**, 772.

150. SKINNER (S. L.), MAC CUBBIN (J. W.) et PAGE (I. H.). — Renal baroceptor control of renin secretion. — Science 1963, **141**, 814.

151. SOFFER (L. J.). — Disease of the adrenals. — Lea and Febiger - Philadelphia, 1946.

152. STAMLER (J.). — The epidemiology of hypertension. — Grune et Stratton, 1967.

153. STROTT (C. A.), YOSHIMI (T.), BARDIN (C. W.) and LIPSETT (M. B.) — Blood progesterone and 17 hydroxy-progesterone levels and production rates in a boy with virilizing congenital adrenal hyperplasia. — J. Clin. Endocr. and Metab. 1968, **28** N° 7, 1085-88.

154. SUMMERS (J. E.). — DOCA and blood pressure of dog on high sodium chloride intake. — Amer. J. Physiol. 1948, **154**, 119.

155. SUTHERLAND (D. J. A.), RUSE (J. L.) and LAIDLOW (J. C.). — Hypertension increased aldosterone secretion and low plasma renin activity relieved by dexamethasone. — Canad. Med. Ass. J. 1966, **95**, 1109.

156. SWEET (A. Y.), LEVITT (M. F.) et HODES (H. L.). — Effect of DOCA on electrolyte distribution. — Fed. Proc. 1954, **13**, 149.

157. SWEET (A. Y.), LEVITT (M. F.) et HODES (H. L.). — The effect of desoxycorticosterone acetate on water and electrolyte distribution. — J. Clin. Endocr. 1958, **37**, 149.

158. SWINGLE (W. W), PARKINS (W. M.) and REMINGTON (J. W.). — The effect of DOCA on blood serum transfusion upon the circulation of adrenalectomized dogs. — Amer. J. Physiol. 1941, **134**, 503.

159. SWINGLE (W. W.), PARKINS (W. M.), TAYLOR (A. R.) and HAYS (H. W.). — Study of water intoxication in intact and adrenalectomized dog and influence of adrenal cortical hormone upon fluid and electrolyte distribution. — Amer. J. Physiol. 1937, **119**, 557.

160. THORN (G. W.) et FIROR (W. M.). — Desoxycorticosterone acetate therapy in Addison's disease. — Clinical Considerations J. A. M. A. 1940, **114**, 2517.

161. THORN (G. W.), FORSHAM (P. H.), FRAWLEY (T. F.), HILL (S. R. Jr), ROLHE (M.), STARHEILIN (D.) and WILSON (D. L.). — Medical progress clinical use fulness of ACTH and cortisone. — New England J. Med. 1950, **242**, 783.

162. TOBIAN (L.). — Inter relation ship of electrolytes, juxta-glomerular cells and hypertension. — Physiol. Rev. 1960, **40**, 280.

163. TOBIAN (L.) et BINION (J. T.). — Artery wall electrolytes in renal and DOCA hypertension. — J. Clin. Invest. 1954, **10**, 1407-14.

164. TOBIAN (L.) et REDLEAF (P.). — Ionic composition of the aorta in renal and adrenal hypertension. — Am. J. Physiol. 1958, **192**, 325.

165. TOBIAN (L.), THOMPSON (J.), TWEDT (R.) et JANECEK (J.). — The granulation of juxta-glomerular cells in renal hypertension, desoxycorticosterone and post desoxycorticosterone hypertension and adrenal insufficiency. — J. Clin. Invest. 1958, **37**, 660.

166. TOUSSAINT (C.), WOLTER (R.) et SIBILLE (P.). — Effets de l'ingestion de grandes quantités de Cl Na chez le rat. — C. R. Soc. Biol. 1953, **147**, 1637.

167. TURKER (R. K.), PAGE (I. H.) et KHAIRALLAH (P. A.). — Angiotensin alteration of sodium fluxes in smooth muscle. — Arch. Internat. Pharmacodyn. 1967, **21** suplem. 2, 147.

168. VANB ROBERTSON (W. M.) et DUNIHUE (F. W.). — Water and electrolyte distribution in cardiac muscle. — Am. J. Physiol. 1954, **177**, 292-8.

169. VANDER (A. J.) et MILLER (R.). — Control of renin secretion in the anesthetized dog. — Am. J. Physiol. 1964, **207**, 537.

170. VERNIORY (A.). — Action de l'acétate de désoxycorticostérone sur la pression artérielle du lapin. — Arch. Intern. Pharm. Ther. 1951, **85**, 451-61.

171. WOODBURY (D. M.) and DAVENPORT (V. D.). — Brain and plasma cations and experimental seizures in normal and desoxycorticosterone treated rats. — Am. J. Physiol. 1949, **157**, 234-40.

172. ZIEGLER (M.), ANDERSON (J. A.) et MAC QUARRIE (I.). — Effect of desoxycorticosterone on water and electrolyte content of brain and other tissues. — Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1944, **56**, 242-4.

173. ZWEMER (R. L.) et TRUSKOWSKI. — Importance of cortico adrenal regulation of potassium metabolism. — Endocrinology : 1937, **21**, 40.

IMPRIMERIE FORESTIÉ - MONTAUBAN